PARIJS

UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

140

Année 1972 N°

# THESE

Pour le

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CLAUDINE TOURTE
Née le 4 Novembre 1940 à PARIS
LICENCIÉE ès SCIENCES NATURELLES
DIPLOMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES EN ÉCOLOGIE
ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 197

## INSECTICIDES ET ENVIRONNEMENT : RÉSIDUS ET TOXICITÉ DANS LES ÉCOSYSTÈMES. SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVE D'AVENIR DE LA LUTTE CONTRE LES INSECTES, AGENTS ET VECTEURS DE MALADIES.

Président : Monsieur J. LAPIERRE, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS V
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1972 N°

# THESE

Pour le

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CLAUDINE TOURTE
Née le 4 Novembre 1940 à PARIS
LICENCIÉE ès SCIENCES NATURELLES
DIPLOMÉE D'ÉTUDES SUPÉRIEURES EN ÉCOLOGIE
ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 197

## INSECTICIDES ET ENVIRONNEMENT : RÉSIDUS ET TOXICITÉ DANS LES ÉCOSYSTÈMES. SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVE D'AVENIR DE LA LUTTE CONTRE LES INSECTES, AGENTS ET VECTEURS DE MALADIES.

Président : Monsieur J. LAPIERRE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur LAPIERRE

Professeur de parasitologie à
la Faculté de Médecine Cochin
Port-Royal.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et m'a aidée dans l'élaboration de cette étude

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très vive reconnaissance pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.

INTRODUCTION

I.CLASSIFICATION CHIMIQUE DES INSECTICIDES

I.1. Les insecticides non organiques
I.2. Les insecticides d'origine végétale
I.3. Les insecticides organiques de synthèse

I.3.1. Les insecticides de moindre importance
I.3.2. Les insecticides organo-chlorés
I.3.3. Les insecticides organo-phosphorés
I.3.4. Les insecticides organo-fluorés et organo-arsénicaux
I.3.5. Les carbamates

II. ACTION DES INSECTICIDES CHEZ LES INSECTES

II.1. La pénétration
II.2. Le mode d'action

II.2.1. Lésions sur les différents organes
II.2.2. Action sur les fonctions métaboliques

II.3. Relations entre la toxicité et la structure moléculaire
II.4. La résistance

II.4.1. Historique
II.4.2. Incidence actuelle de la résistance
II.4.3. Mécanismes et facteurs de la résistance

III. DISTRIBUTION RESIDUELLE DES INSECTICIDES DANS LA NATURE

III.1. Facteurs qui agissent sur la dégradation et la disparition des insecticides
III.2. Le métabolisme des insecticides

III.2.1. Métabolisme des organo-chlorés
III.2.2. Métabolisme des organo-phosphorés
III.2.3. Métabolisme des carbamates

III.3. Accumulation sélective dans certains organes et organismes
III.4. Méthodes d'évaluation des résidus

IV. LES INTOXICATIONS : ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL.

IV.1. Intoxications accidentelles

IV.1.1. Réactions allergiques aux insecticides
IV.1.2. Les intoxications aigües
IV.1.3. Les intoxications chroniques

IV.2. Etude expérimentale chez l'homme
IV.3. Etude de la toxicité par l'expérimentation animale

IV.3.1. Facteurs qui influencent la toxicité
IV.3.2. Etude clinique et anatomique
IV.3.3. Action tératogène
IV.3.4. Action enzymatique

V. DISPOSITIONS POUR PALLIER LE DANGER DES INSECTICIDES

V.1. La législation
V.2. Autre moyen de lutte : lutte biologique
V.3. La lutte intégrée.

CONCLUSIONS

# INTRODUCTION

Un pesticide est par définition un produit chimique utilisé pour détruire ou du moins contrôler des populations d'individus qualifiés de "parasites" qui nuisent à d'autres espèces par une concurrence excessive pour les aliments et l'espace, et aussi par les produits, inhibiteurs ou toxiques, de leur métabolisme.

Pour des impératifs d'ordre économique (accroissement de la production agricole), sanitaire (mise en valeur de zones insalubres pour cultures et extension de zones de peuplement) et social (perte de main d'oeuvre), l'homme a entrepris une lutte à l'échelle mondiale contre les parasites. La pression démographique a exigé la mise en application de programmes d'urgence de contrôle chimique ; en effet, 30 % des récoltes mondiales sont détruites chaque année par des parasites et agents pathogènes, ce qui équivaut en valeur à la totalité de la production agricole des USA. Il a été estimé que sans la mise en oeuvre des agents pesticides le rendement des cultures vivrières et plus généralement la production des denrées alimentaires et des matières premières d'origine animale et végétale risqueraient d'être réduits substantiellement. La production annuelle serait diminuée, aux USA par exemple, de moitié en ce qui concerne les pommes de terre, les agrumes, les pommes, le coton et d'au moins 25 % en ce qui concerne la viande, le lait et la laine.

Sur le plan de l'hygiène et de la santé, l'utilisation des pesticides contribue à la lutte contre les vecteurs de maladies. L'application massive de DDT (1 million de tonnes depuis 1945), a permis de diminuer sensiblement le taux de 200 millions de cas de paludisme dont 2,5 millions aboutissaient à la mort chaque année.

L'accroissement du nombre d'agents pesticides a été considérable au cours des 20 dernières années : plus de 100 000 substances ont été synthétisées et examinées pour leurs propriétés fongicides, herbicides, acaricides, insecticides.

Le terme "pesticide" recouvre un champ extrêmement vaste. Etant donné que les mêmes idées fondamentales régissent cet ensemble, le présent travail se limitera à traiter en détail des insecticides.

La lutte contre les parasites est un problème de dynamique des populations. Chaque population est soumise à une régulation naturelle qui est la résultante entre la tendance à la multiplication et l'opposition de l'environnement à tout accroissement au-delà d'un seuil. Il s'établit ainsi un balancement dynamique, écologique. Les activités humaines perturbent cet équilibre, résultat d'un système de relations intra- et inter-spécifiques établi par la sélection naturelle. Rupture et déplacement d'équilibre sont induits par des pratiques telles que monoculture, sélection d'organismes améliorés et leur distribution dans des aires nouvelles, fertilisation ; des modifications profondes ont lieu au sein des populations et se manifestent par l'apparition et même dominance d'espèces indésirables ou nuisibles. L'application de pesticides se fait alors indispensable mais ne tend toutefois qu'à réduire les symptômes à un niveau tolérable, elle ne modifie pas les circonstances qui induisent les densités excessives d'organismes parasites. Il en découle la nécessité de répéter les applications, ce qui conduit à deux problèmes :

a) La dégradation dans le sol et les eaux de certaines classes de pesticides est très lente ; ils s'accumulent jusqu'à atteindre des seuils dangereux pour la santé humaine et animale ;

b) Même si les taux de pesticides sont très faibles dans le milieu naturel, une concentration est possible par la voie des chaînes alimentaires. Ainsi apparait un danger extrême pour certains groupes de vertébrés, dont l'homme, appartenant aux maillons terminaux.

Les recherches en matière de pesticides obéissent à de multiples impératifs et doivent s'adapter constamment aux exigences nouvelles (domaine, spectre et mode d'action) imposées par trois groupes de processus d'évolution : biologiques-écologiques, technologiques et économiques ;

Parmi les premiers se détachent :

a) Le développement de résistance. Dans les populations, en général hétérogènes, un certain nombre d'individus est naturellement résistant à un produit chimique donné ou le devient par mutation ou adaptation progressive de son équipement enzymatique. Le traitement anti-parasitaire les libère de la pression compétitive exercée par les non-résistants et grâce à ce moyen de sélection, ils constituent une population nouvelle contre laquelle de nouveaux pesticides s'avèrent indispensables. A partir de cette population seront issues d'autres populations qui à leur tour ne seront contrôlées que par de nouveaux pesticides. Ce mécanisme de défense illustre la plasticité des organismes qui assure la conservation de l'espèce par l'adaptation à un environnement modifié.

b) Changements dans la dominance d'espèces et variation en masse de parasites et mauvaises herbes. L'extension relativement réduite des surfaces cultivées, l'hétérogénéité due à la polyculture, le système de rotations pluriannuelles, la pratique périodique de la jachère, la culture d'espèces autochtones adaptées au milieu, étaient autant de conditions défavorables à une invasion parasitaire. Dans les écosystèmes simplifiés que représentent les monocultures, l'équilibre biologique est altéré par réduction extrême de la diversité biologique. Une faune particulière est sélectionnée, pauvre en espèces mais pour lesquelles le seuil de propagation naturelle est déplacé considérablement. Les pesticides, à leur tour, aggravent cette simplification ; en introduisant des facteurs létaux non spécifiques dans les systèmes équilibrés du contrôle naturel, la lutte chimique non seulement n'utilise pas les mécanismes spontanés de régulation mais encore interrompt ou supprime l'action des agents qui gouvernent la densité des parasites.

c) Création de variétés nouvelles de végétaux. Les besoins mondiaux en ressources alimentaires, sans cesse accrus, ont pour conséquence une exigence d'amélioration qualitative et quantitative des récoltes. Les hybrides sélectionnés pour leur haut rendement sont souvent plus susceptibles vis à vis d'agents parasitaires. Ceci exige sans cesse de plus fortes doses, une répétition de l'application des pesticides, ainsi que des produits nouveaux, souvent à toxicité accrue.

d) Les pesticides chimiques sont pour la plupart sans sélectivité ; ils agissent sur de nombreuses espèces neutres ou bénéfiques et causent ainsi des vides rapidement comblés par des espèces parasitaires à haute capacité de reproduction. Des traitements répétés sont alors indispensables, ils aboutissent à la réduction du nombre des espèces et à l'accroissement explosif des populations résiduelles.

e) Toute réduction importante de la densité d'une population, par exemple par l'emploi de pesticides, induit le fonctionnement de mécanismes compensateurs des pertes survenues. Une répétition du traitement anti-parasitaire est indispensable pour maintenir cette population à taux artificiellement abaissé.

Les processus technologiques : La mécanisation de l'épandage par hélicoptère ou avion, par la technique ULV (ultra-low volume) permet l'application de moins de 5 l de solution ou suspension/ha, alors que les systèmes traditionnels exigent jusqu'à 1000 l. Les formulations de pesticides doivent par conséquent s'adapter sans cesse aux progrès technologiques; il s'est avéré souhaitable de contrôler divers parasites et maladies par une même application, ce qui implique une compatibilité chimique et physique entre fongicide, acaricide et insecticide.

Les processus économiques : La relation investissement/rendement exige, si les prix agricoles baissent par saturation du marché, des pesticides de moindre coût. Les exploitations de faible surface ne sauraient être traitées de manière rentable. En Europe, concentration foncière et haut niveau technique permettent un contrôle efficace. En Asie, l'extrême division des parcelles et le défaut de capital empêche une exploitation rationnelle ; en Amérique latine, au contraire, les surfaces cultivées sont groupées en exploitations de surfaces importantes mais le niveau technique de la population rurale est extrêmement bas. Tout ceci exige la mise en oeuvre de formulations de pesticides adaptées aux exigences locales, conditionnées par des facteurs en constante évolution.

Il existe une dissociation géographique entre les lieux de production et d'utilisation des pesticides : toute la production est entre les mains d'une vingtaine de trusts établis dans certains pays industrialisés (USA, Japon, Suisse, Allemagne fédérale), une part importante est utilisée dans les pays en voie de développement, surtout dans les campagnes de lutte contre les vecteurs de maladies. On estime que 75 % de la production de DDT sont utilisés dans ce but ; 63000 t de ce pesticide ont été produites en 1963 aux USA, dont 80 % ont été exportés (TAYLOR 1970). Pour l'année 1963/64, les quantités suivantes de pesticides, en kg/ha cultivé, ont été appliquées : Japon 11 - Europe 1,9 - USA 1,5 - Indes 0,1. Il faut signaler que dans certaines régions comme l'Océanie, ou les Indes, la consommation faible jusqu'à une date récente a augmenté vertigineusement : l'Inde utilisait en 1954,3,2 g de pesticides/ha cultivé en 1968, 178 g. L'utilisateur étant peu informé des dangers potentiels de ces produits, on peut redouter dans ces régions des intoxications graves.

La dimension économique du marché des pesticides peut ressortir des chiffres suivants, à défaut d'information objective récente (secret industriel) :en 1968 les USA ont produit pour 670 millions de $ de pesticides (dont 2/3 en herbicides) et le Japon pour 210 millions (dont 3/4 en fongicides et insecticides)

En égard au domaine d'action et tenant compte du fait que celui-ci est hautement fonction de la dose appliquée, on peut classer les pesticides en 3 groupes :

a) Produits monotoxiques, qui par suite de leurs propriétés spécifiques ne sont efficaces que sur une seule espèce. Ces produits sont rares. Parmi eux, le 1.3.6.8. tétranitro carbazole spécifique contre Clysia ambiguella et Polychrosis botrana, parasites de la vigne, a remplacé en 1942 les arsénicaux. Dix ans plus tard, il a été remplacé à son tour, par des polytoxiques puisqu'on s'est aperçu que d'autres parasites secondaires, tels Byctiscus betulae, avaient occupé la niche vacante. Ce processus de changement de dominance d'espèces est à considérer dans le maintien de toute monoculture.

b) Produits oligotoxiques, à spectre d'action limité à un nombre réduit d'espèces, qui comprend inévitablement à côté de parasites également quelques organismes utiles et indifférents dont la susceptibilité coïncide avec celle des espèces nuisibles. Ces substances sont les plus nombreuses. Il faut remarquer que les notions "nuisibles" "indifférent" "utile" sont d'essence anthropocentrique.

c) Produits polytoxiques, qui dans un intervalle de dose réduit agissent sur un grand nombre d'espèces d'organismes. Ils sont généralement préférés pour leur emploi universel, le moindre risque en cas de diagnostic erroné du parasite, le prix de revient inférieur à cause du volume de la production. La polytoxicité potentielle peut être restreinte de manière à préserver les espèces "utiles", en accroissant la relation entre dose léthale et parasite, et en diminuant simultanément celle avec l'espèce utile :

- choix de la concentration minimum qui agit sur le stade le plus sensible au cours de la vie du parasite, stade dans lequel la population présente la moindre résistance au pesticide ;

- choix du moment optimum d'application, tenant compte du fait que la multiplication en masse des "utiles" suit celle des "nuisibles" ;

- choix des formulations des pesticides : les diverses espèces sont susceptibles de manière distincte à la forme physique du produit ;

- emploi des substances-appât.

On se propose dans ce travail de passer en revue les classes d'insecticides, de faire le point sur leur toxicité générale et spécifique, sur les mécanismes physiologiques d'empoisonnement, sur les possibilités complémentaires et voies nouvelles de lutte contre parasites et prédateurs.

En suivant à peu près l'ordre de leur apparition, nous distinguerons 3 grandes catégories : les insecticides non organiques, les insecticides d'origine végétale et les insecticides organiques de synthèse.

Pour essayer d'évaluer la toxicité des insecticides, on utilise le plus fréquemment la dose léthale (en abrégé DL 50) c'est-à-dire la quantité de poison entraînant la mort de 50 % des individus en expérience, elle est exprimée en mg/kg de rat dans notre étude, sauf mention spéciale, le produit étant administré par voie orale. Cependant, le temps séparant l'ingestion et la mort de l'animal n'est pas précisé, ce qui explique en partie les différentes valeurs de DL 50 suivant les auteurs. La souris peut aussi être utilisée, mais sa sensibilité se rapproche moins de celle de l'homme pour les toxiques. On peut aussi définir une DL 50 cutanée ou par injection qui apportera des renseignements concernant l'utilisation de l'insecticide.

## I.1. Les insecticides non organiques

Leur emploi a beaucoup diminué depuis la découverte et la diversification des insecticides organiques de synthèse. Les seuls encore utilisés de façon courante sont l'arséniate de plomb et l'arséniate de sodium ; nous passerons rapidement en revue les autres composés.

### I.1.1. Les arsénicaux

Les arsénicaux étaient déjà utilisés au 17 ème siècle contre les fourmis. Hautement toxique pour tous les animaux, l'arsenic fournit des insecticides d'ingestion qui ont été jadis employés contre les insectes broyeurs.

- l'acéto-arseniate de cuivre : $(CH_3COO)_2 Cu. 3Cu(AsO_2)_2$ ou "vert de Paris", utilisé tout d'abord comme colorant, est un produit insoluble qui est maintenant à peu près abandonné car il a des effets nocifs sur le feuillage des plantes traitées.

- l'arséniate de plomb sous forme acide $PbHAsO_4$, également insoluble a remplacé le vert de Paris et sert surtout contre le Doryphore, le Carpocapse des pommes et des poires et les Tordeuses de la vigne.
La DL 50 orale est de 825 mg/kg pour le rat d'après NEGHERBON 1959.

- l'arséniate de sodium, soluble, est employé contre la Pyrale de la vigne.

### I.1.2. Les produits fluorés

Les composés du fluor sont d'un usage dangereux en raison de leur solubilité dans l'eau qui facilite leur pénétration dans les végétaux et leur absorption par l'homme et les animaux.

Dès 1896, le fluorure de sodium NaF est recommandé pour détruire les Blattes et les Termites. Insufflé à l'état de poudre fine dans les galeries creusées par ces insectes dans les construction, le fluorure de sodium se fixe au corps des ouvriers qui le distribuent dans toute la colonie.

- le fluorosilicate de sodium ($Na_3SiF_6$) sert encore actuellement contre les Criquets migrateurs ; la DL 50 orale est de 200 mg/kg.

- la cryolithe : fluorure double d'aluminium et de sodium ($AlF_3, 3NaF$) est efficace en appâts toxiques contre la Piéride du chou et les Courtilières.

### I.1.3. Les composés soufrés

Le soufre en poudre est un insecticide peu actif, mais cependant préconisé dans la lutte contre les Acariens.

Dès 1854, GARREAU a montré l'utilité du sulfure de carbone ($CS_2$) en injections dans le sol pour éliminer les larves de hanneton (vers blancs), le Phylloxéra et les larves de Taupins. Volatil et facilement inflammable, le sulfure de carbone, d'un emploi délicat, est pratiquement abandonné.

- l'anhydride sulfureux ($SO_2$) utilisé en pulvérisation est un produit très actif, d'un maniement facile mais très irritant pour les muqueuses bronchiques et rhino-pharyngées.

- les bouillies sulfo-calciques, contenant un mélange de sulfures de calcium (du monosulfure Ca S au pentasulfure Ca S5) servent sous forme de pulvérisations contre les Cochenilles et les Acariens.

I.1.4. L'acide cyanhydrique

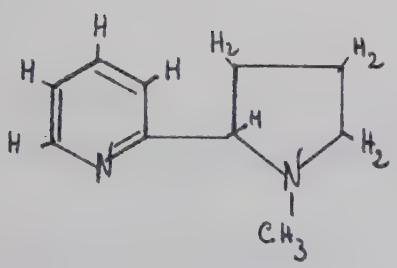
Ce gaz de formule HCN est efficace mais très toxique ; il doit être appliqué en fumigations sur des arbres recouverts d'une bâche, les ouvriers doivent porter un masque protecteur ; pour ces raisons, les applications sont très limitées mais il y a quelques années en Californie, les orangers envahis par le Pou de San José étaient désinsectisés de cette manière.

I.2. Les insecticides d'origine végétale

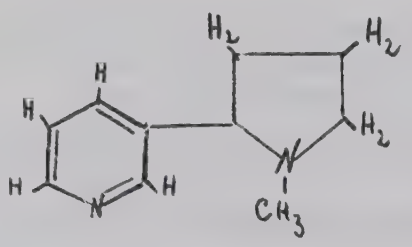
Les propriétés insecticides de certains végétaux sont connus depuis longtemps. Au 17 ème siècle déjà, LA QUINTINIE a montré l'efficacité du jus de tabac contre le Tigre du poirier (Stephanitis pyri). Certains insecticides d'origine végétale sont très actifs et ne présentent pas les multiples inconvénients des insecticides de synthèse (résistance acquise, toxicité pour les animaux à sang chaud).

I.2.1. La nicotine

C'est le principal alcaloïde extrait du tabac, plante de la famille des Solanacées dont on cultive surtout les trois espèces Nicotiana tabacum, N. rustica et N. glauca. La nicotine obtenue par synthèse est un mélange de deux isomères $\alpha$ et $\beta$ ; elle est inactive. Seule la forme $\beta$ lévogyre possède des propriétés insecticides.



$\alpha$ nicotine



$\beta$ nicotine

La volatilité en fait un excellent insecticide d'inhalation. On peut aussi en faire un insecticide d'ingestion en la stabilisant sous forme de sulfate, d'oléate, de stéarate ou de naphténate, sels qui sont plus actifs que la nicotine seule. La nicotine est soluble dans l'eau et est très rapidement résorbée par toutes les muqueuses. Elle est surtout employée contre les pucerons.

C'est un produit très toxique pour les mammifères, de DL 50 = 55 mg/kg.

Mode d'action :

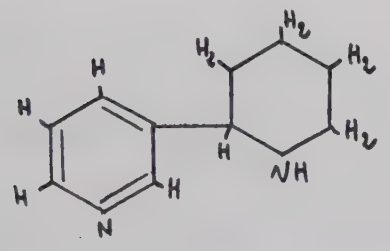
Au point de vue pharmacologique la nicotine fait partie des alcaloïdes acétylcholinomimétiques.

Chez les mammifères, ces substances agissent sur les ganglions terminaux par une action double et biphasique : double, car agissant successivement sur le système parasympathique puis sympathique, biphasique, car excitant d'abord et paralysant ensuite. Ces actions complexes de la nicotine mettent aussi en cause les centres autonomes bulbaires (respiratoire, vasomoteur), les zones barosensibles, le pneumogastrique, la médullo-surrénale etc... et le résultat de ces actions est le blocage de l'influx nerveux.

Mais, chez l'insecte, où le ganglion représente le système nerveux central, le lieu d'action de la nicotine reste discuté. En 1945, YEAGER et MUNSON, étudiant l'action de la nicotine sur la Blatte constatèrent que le "tremor" était d'origine ganglionnaire, mais des expériences plus récentes ont montré que pour une concentration suffisante, la nicotine agissait en périphérie sur la jonction neuro-musculaire.

I.2.2. L'anabasine

Extraite par ORECHOV en 1929 de l'Anabasis aphylla (plante de la famille des Chénopodiacées qui pousse dans la région de la mer Caspienne), est un isomère de la nicotine dont on sait faire la synthèse. Parmi les substances connues voisines de la nicotine, c'est la seule qui ait une efficacité égale ou parfois supérieure à cette dernière.



Anabasine

| Insectes | Efficacité de la nicotine et de l'anabasine |
|---|---|
| Puceron : Aphis rumicis | 60 % de morts à la concentration de 0,02 l/hl pour l'anabasine et 0,06 l/hl pour la nicotine ; |
| Larves de moustiques | Toxité de l'anabasine : 38 % de celle de la nicotine ; |
| Vers à soie et Criquets | Toxité de l'anabasine beaucoup plus faible. |

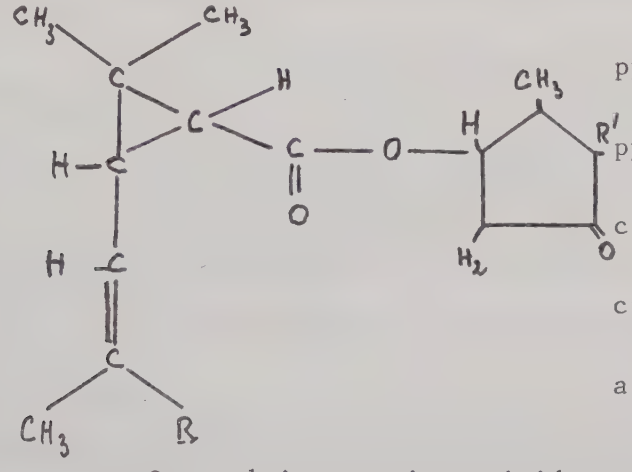
Le mode d'action est identique à celui de la nicotine.

I.2.3. Le pyrèthre

Les plantes qui fournissent le pyrèthre appartiennent toutes à la famille des Composées, et au sous-genre Pyrethrum du genre Chrysanthemum.

Ce sont des plantes des régions tempérées dont les principales espèces sont C. cinerariae f olium, C. roseum, C. tamrutense et C. carneum. La première espèce est cultivée de façon industrielle en Yougoslavie, au Kenya et au Congo. Les substances actives contre les insectes sont contenues dans les fleurs au moment de leur épanouissement.

Le pyrèthre naturel est un mélange de six esters provenant de l' union de deux acides (acide chrysanthémique et acide pyréthrique, présents en quantités égales) avec trois alcools (pyréthrolone, cinérolone et jasmonolone, ce dernier récemment découvert diffère de la cinérolone par un groupement CH2 en plus dans la chaîne latérale). Les quatre esters les plus abondants ont des toxicités très différentes : ce sont la Pyréthrine I (toxicité relative 100), la pyréthrine II (toxicité relative 23), la cinérine I (toxicité relative 71) et la cinérine II (toxicité relative 18).



pyréthrine I R = CH3
R'= CH2-CH=CH-CH=CH2

pyréthrine II R = COOCH3
R'= CH2-CH=CH-CH=CH2

cinérine I R = CH3
R'= CH2-CH=CH-CH3

cinérine II R = COOCH3
R'= CH2-CH=CH-CH3

allethrine R = CH3
R'= CH2-CH=CH2

On emploie comme insecticide soit la poudre de capitules de pyrèthre, soit un extrait par l'alcool ou le kérosène dont on laisse évaporer le solvant et auquel on ajoute une poudre inerte comme support.

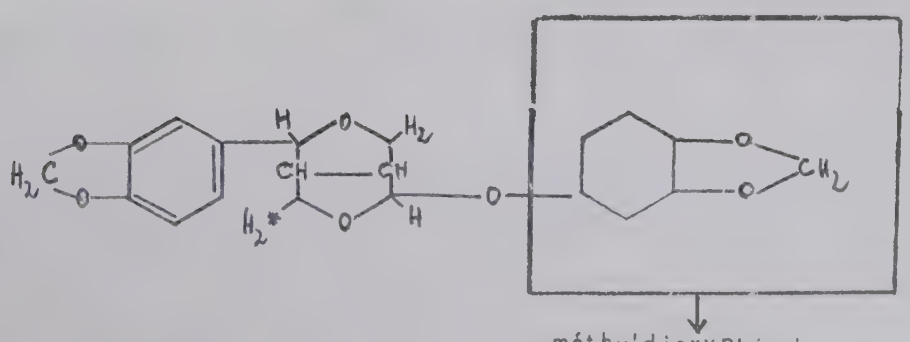
Le pyrèthre, en raison de sa faible toxicité pour les animaux à sang chaud et de son effet rapide sur les insectes (effet de choc ou effet "knock-down") était très employé avant la 2ème guerre mondiale. A l'heure actuelle, il est de nouveau utilisé car les insectes ne présentent guère pour lui de résistance acquise.

La DL 50 d'un mélange de pyrèthrine I et II est de 820 mg/kg pour le rat mais cet insecticide reste peu dangereux du fait de sa décomposition rapide par les rayons ultra-violets ; par conséquent, il n'existe pas de résidus.

On peut augmenter l'activité des Pyréthrines par des synergistes (qui peuvent d'ailleurs activer d'autres insecticides : carbamates, organophosphorés) Ils agissent en bloquant les enzymes de détoxification de l'insecte et par conséquent dans le cas des Pyrèthres empêchent la récupération après le "knock-down".

Le premier utilisé de ces composés est l'huile de Sésame qui comprend : la Sésamine et la Sésamoline.

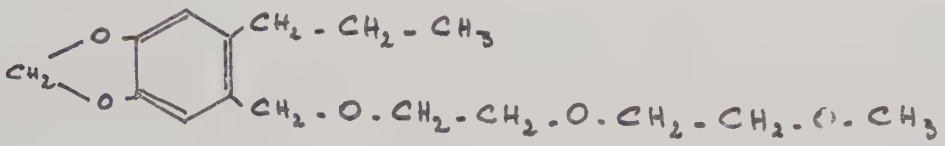
a) Sésamine



b) Sésamoline

Le $CH_2$ remplacé par un $CH-CH_3$

Il semble que le groupe méthy l dioxyphényl qui a reçu le nom de "groupe toxophore" est responsable de l'action de la sésamine sur le pyrèthre. Ce groupe toxophore se retrouve d'ailleurs dans le pipéronyl-butoxyde qui est aussi un synergiste du pyrèthre.



Des recherches ont permis de synthétiser à partir de 1950, des dérivés plus actifs et plus persistants que le pyrèthre naturel.

- l'alléthrine, le premier dérivé obtenu, résulte de la substitution d'un groupe butényle dans la cinérolone par une chaîne allyle.

- la cycléthrine dont la formule diffère de celle de l'alléthrine par une petite modification de la chaîne terminale et dont l'action est moins rapide.

- la barthrine est un composé chloré de l'acide chrysanthémique.

Mode d'action

Il a été étudié à propos de l'alléthrine par un auteur japonais, NARAHASHI (1962) qui constate que l'action toxique de ce composé se manifeste par une augmentation de l'excitabilité ce qui s'accorde d'ailleurs avec le fait que l'action ultime du pyrèthre se traduit par des convulsions spontanées.

Récemment des auteurs ont montré que l'administration orale de pyréthrines chez les Blattes américaines (Periplaneta americana) provoquait une inhibition des phosphatases acides et alcalines de l'intestin moyen et du caecum.

Les esters issus des différents stéréoisomères de l'acide chrysanthémique qui semblent particulièrement interessants sont :

- le benzyl-5 furylméthyl-3 d-cis chrysanthémate : composé NRDC 119 ;
- le benzyl-5 furylméthyl-3 d-trans chrysanthémate : composé NRDC 107 ;
- le benzyl-5 furylméthyl-3 d-trans éthanochrysanthémate : composé RU-11.679.

Ces trois composés peuvent être utilisés sans synergiste (LHOSTE et al.,1971) et le dernier résiste particulièrement bien à la lumière et n'a pas d'effet "knock down".

Les activités de ces pyréthroïdes ont été particulièrement bien étudiées chez Musca domestica (LHOSTE et al., 1969 ; LHOSTE et RAUCH, 1969) sur Blatella germanica (LHOSTE et al., 1971), ainsi que sur Sitophylus granarius, parasite du blé conservé en silo (LHOSTE et al., 1969).

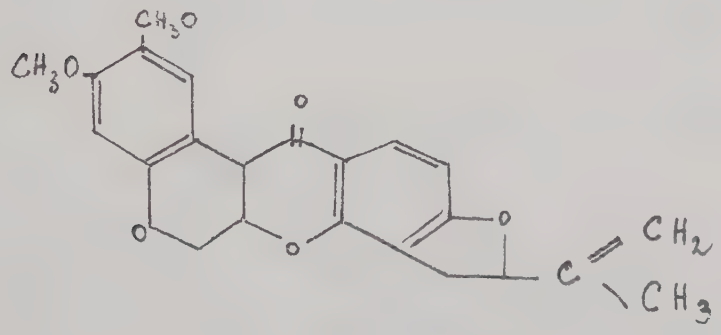
Chez la mouche domestique la toxicité du NRDC 107 et du RU-11.679 est respectivement 5,5 et 7,5 fois supérieure à celle de la toxicité de la pyréthrine I.

I.2.4. La roténone

Dès 1665, on savait que les tribus indiennes d'Amérique du Sud employaient une macération de plantes qui, déversée dans les rivières, tue les poissons, ceux-ci restant comestibles pour l'homme.

En 1877, a lieu la première utilisation comme ticide. Ces plantes actives appartiennent à 67 espèces de Papilionacées. On cultive surtout : le Derris elliptica (s.f. Dalbergiées) en Malaisie, et en Indonésie sous le nom de "tuba" (les jardiniers de l'Inde en utilisent la racine comme insecticide) en Amérique, des espèces du genre Lonchocarpus telles que le L.nicou et le L. utilis, appelé "barbasco" en Amérique Espagnole et "cube" au Pérou ; là encore seules les racines sont utilisées. Aux Etats-Unis les graines et les feuilles de Tephrosia virginiana (s.f. Lotoïdées) sont le plus utilisées.

En 1895, GEOFFROY isola du L. nicou une substance, la nicouline, fondant à 162° et douée d'un pouvoir insecticide élevé. Un produit semblable fut extrait par NAGAI en 1902 des racines de Derris et dénommé roténone (de "roten" qui est le nom japonais de la plante). La téphrosine de T. virginiana en est un isomère.



Roténone

La roténone $C_{23}H_{22}O_6$, extraite de toutes ces plantes, est un solide blanc cristallisé, insoluble dans les solvants organiques sauf dans les huiles de pétrole. Elle est efficace contre le Doryphore, la Piéride du chou et de nombreux autres insectes, et les ecto-parasites.

La roténone est modérément toxique pour le rat DL (50 : 132 mg/kg) et de toxicité variable suivant les insectes (DL 50 mg/kg chez l'abeille et 1 000 mg/kg chez la Blatte américaine).

Mode d'action

Il existe dans la molécule de roténone deux résidus OCH3 et une fonction cétonique qui joue un grand rôle dans l'activité physiologique de la roténone. Le maximum de toxicité s'observe pour les formes lévogyres. Toute modification dans la formule diminue les propriétés insecticides ; en particulier l'ouverture du noyau pyrone ou de l'anneau furannique menant à l'acide derrisique provoque un abaissement considérable de la toxicité.

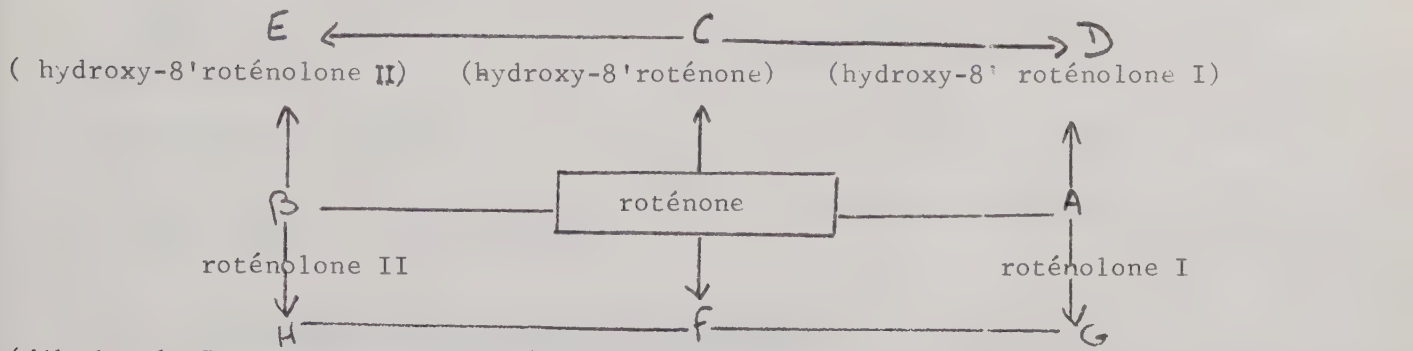
L'introduction de doubles liaisons dans les noyaux pyranniques entraîne une perte totale de l'action physiologique.

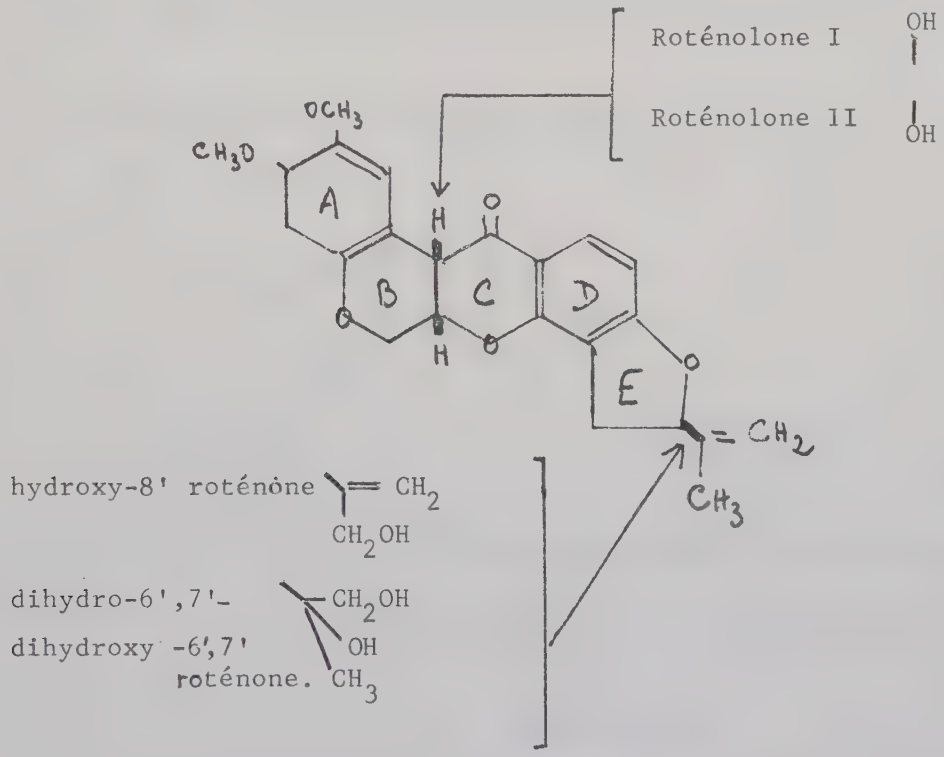
Métabolisme

Le métabolisme de la roténone chez les insectes et les mammifères est encore mal connu ; des auteurs japonnais (FUKAMI et al., 1967) ont étudié ce problème sur des homogénats de tissus. Le système enzymatique impliqué dans le couple d'oxydo-réduction nicotine amide-adénine dinucléotide (NADH2) / cytochrome b est inhibé par de très faibles concentrations de roténone quelle que soit la provenance de ce système enzymatique : d'espèces sensibles ou résistantes

à cet insecticide (O'BRIEN , 1966). Ainsi, la toxicité sélective résulte des différences dans la localisation ou la facilité de dégradation de la roténone et non dans des différences du système d'oxydo-réduction chez les espèces sensibles ou résistantes.

Le marquage par le Carbone 14 de la roténone a permis de mettre en évidence ses principaux métabolites.




Structure de la roténone et de ses principaux métabolites

I.2.5. La ryanodine

On l'extrait des Ryania, plantes tropicales de la famille des Flacourtiacées dont toutes les espèces vivent en Amérique du Sud. La tige de Ryania speciosa est la plus utilisée. La ryanodine est un alcaloïde soluble dans l'eau et les solvants organiques, de formule brute $C_{25}H_{39}NO_9$ ou $C_{26}H_{37}NO_7$.

La ryanodine est un insecticide très efficace contre certains insectes comme le lépidoptère foreur de la canne à sucre, la "mite" orientale des fruits mais il est sans action sur les acariens et certains pucerons.

En 1948, EDWARDS et al. ont montré que la ryanodine agit de façon spécifique sur le processus de contractilité du muscle en perturbant le fonctionnement du système énergétique du muscle; les transmissions nerveuses et neuromusculaire ne sont pas affectées par la ryanodine.

I.2.6. La sébadille

Les graines de Schoenocaulon officinale (Liliacées) servent aux fermiers d'Amérique tropicale à détruire les Poux de leurs bestiaux. Le broyat de ces graines en présence de chaux donne un produit dont l'efficacité est constante.

Deux auteurs américains ont signalé son action contre certains Hémiptères, Lépidoptères et Orthopères.

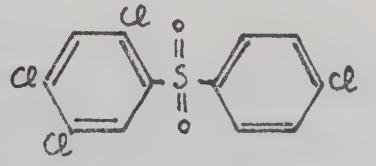
En France, les essais sur le Doryphore et la Piéride du chou ne semblent guère encourageants.

I.3. Les insecticides organiques de synthèse

Nous parlerons d'abord des insecticides de moindre importance, puis nous étudierons en détail les grands groupes d'insecticides organiques de synthèse : organo-chlorés, organo-phosphorés, et les dérivés de l'acide carbamique.

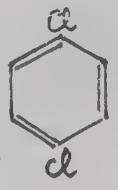
I.3.1. Insecticides de moindre importance

- Les sulfones :

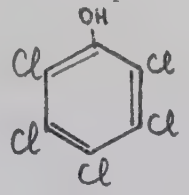


Le Tétradifon s'utilise contre les Thrombididés

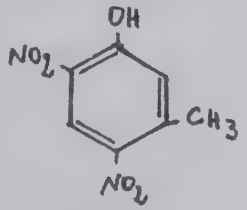
- les thiocyanates
- les dérivés benzéniques.
  - . le paradichlorobenzène est utilisé comme antimite



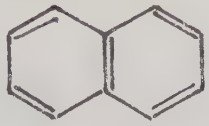
  - . le pentachlorophénol est utilisé contre les xylophages et les termites en particulier.



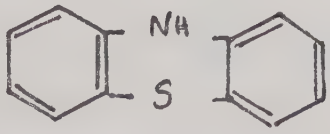
  - . le dinitrocrésol est un des rares ovicides, ce corps pénètre à travers le chorion et est utilisé contre les criquets.



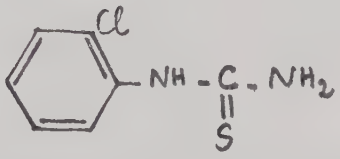
. la naphtaline est utilisé omme antimite



. la phénothiazine est employée actuellement comme antihelminthique.




- Les dérivés de la phénylthiourée (P.T.U.)




On avait constaté initialement une corrélation négative entre le Dichloro-diphényltrichloro-éthane (DDT) et le P.T.U. ; les mouches résistant au DDT étaient d'autant plus sensibles au P.T.U. Cette corrélation négative n'a pas été confirmée par les travaux récents.

I.3.2. Insecticides chlorés

On désigne généralement sous le nom d'insecticides organo-chlorés des produits chimiques organiques, de la série cyclique, dont plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par du chlore et qui possèdent des propriétés insecticides marquées.

C'est à partir de 1939, et pendant la seconde guerre mondiale que ces produits ont été mis au point. Depuis cette date, les progrès de la chimie ont permis de jeter sur les marchés des centaines de nouveaux insecticides ; dans son ouvrage : "Les intoxications en milieu rural", VALLET signalait déjà en 1964, 50 spécialités phytosanitaires.

Ces insecticides peuvent se répartir en 4 groupes, dont nous verrons les principaux représentants :

- DDT et composés voisins, y compris les carbinols ;
- HCH et composés voisins ;
- dérivés chlorés du naphtalène et de l'indane ;
- dérivés chlorés des terpènes.

Il y a souvent, pour ces composés, plusieurs possibilités d'isomérie de position ou de stéréo-isomérie ; c'est ainsi que les produits techniques, notamment le DDT, l'HCH, le chlordane, sont des mélanges d'isomères.

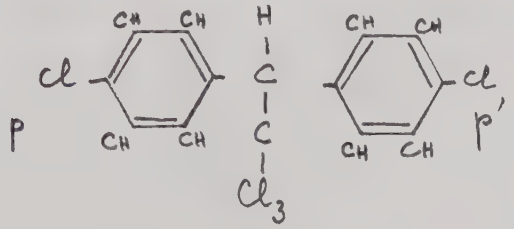
Du point de vue chimique, ils se caractérisent par la grande stabilité de leur molécule qui ne possède pas de groupement fonctionnel facilement hydrolysable, d'où une forte résistance aux agents naturels de destruction : chaleur, humidité, lumière.

A. Les dérivés du chlorobenzène

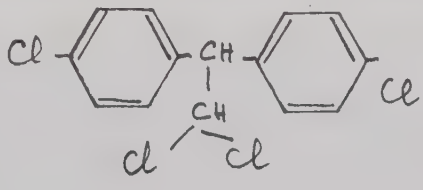
Les dérivés du chlorobenzène comprennent des substances très connues :

dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT), tétrachloro-diphényléthane (TDE) et différents produits dont les propriétés toxicologiques sont proches.

- le DDT ou Zeidane a été synthétisé en 1874 par ZEIDLER ; mais ses propriétés insecticides n'ont été mises en évidence qu'en 1939 par P. MÜLLER (1959) dans les laboratoires de la Société GEIGY, et c'est en 1943 que les armées américaines l'utilisèrent pour la première fois. Le DDT est le trichloro-1, 1, 1 bis (p-chlorophényl) -2,2 éthane ; il se compose de plusieurs isomères, mais seul celui présentant les atomes de chlore en p et p' est actif. Le DDT est une poudre blanche dont le point de fusion est à 108° ; il est insoluble dans l'eau mais soluble dans les produits aromatiques. La DL 50 per os est de 113 mg/kg de poids corporel du rat.

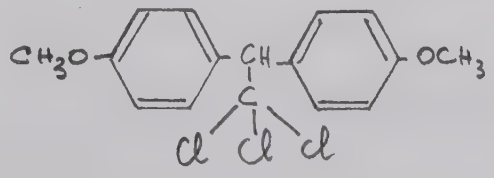


- le DDD ou TDE est le bis (p-chlorophényl)-2,2 dichloro -1,1 éthane commercialisé sous le nom de Rhothane*



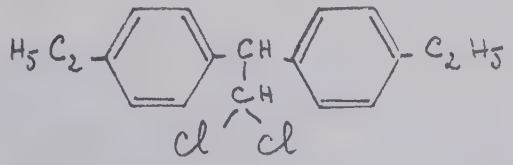
Ce produit est utilisé contre les insectes rouleurs de feuilles des fruits et des légumes et les larves de moustiques. Sa DL 50 est de 2 500 à 3 400 mg/kg de rat. Cet insecticide a un effet toxique sur le cortex surrénal des vertébrés comme nous le verrons plus loin.

- le métoxychlore est le bis (p-méthoxyphényl)-2,2 trichloro-1,1,1, éthane commercialisé sous le nom de Marlate*.



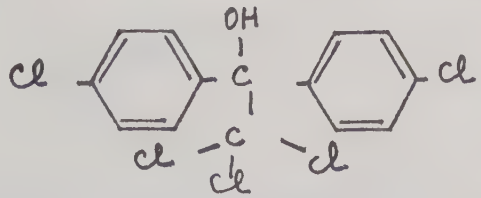
Le métoxychlore est un solide cristallisé jaune clair, moins toxique que le DDT, sa DL 50 est de 6 000 mg/kg ; il est très utilisé pour lutter contre les insectes domestiques du bétail.

- le diéthyl-diphényl-dichloro-éthane est le bis (p-éthylphényl) -2,2 dichloro-1,1 éthane commercialisé sous le nom de Perthane*



Cet insecticide est un corps semi-solide de DL 50 8170 mg/kg utilisé sur les fruits, les légumes et les insectes domestiques.

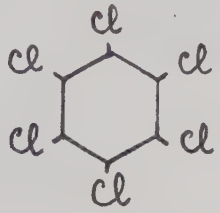
- le bis (p-chlorophényl) -2,2 trichloro -1,1,1 éthanol est commercialisé sous les noms de Dicofol* et Kelthane*.



La DL 50 est de 684 mg/kg, il est utilisé contre les vers des fruits et des légumes.

B. Les dérivés du cyclohexane

- l'hexachloro-cyclohexane ou HCH de formule $C_6H_6Cl_6$ préparé par FARADAY



en 1825, est resté longtemps sans applications pratiques ; ce n'est qu'en 1942 que l'on signala les propriétés insecticides de ce corps.

Les divers isomères de HCH ont des toxicités très variables. L'isomère $\gamma$ appelé gamexane ou lindane, qui a le plus bas point de fusion, est seul doué de propriétés insecticides. Le HCH est une poudre blanche, insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques. Sa lente volatilisation lui donne les propriétés d'un insecticide fumigène mais c'est surtout un insecticide de contact. Le mélange des divers isomères a une odeur de moisi ; seul l'isomère $\gamma$ est inodore.

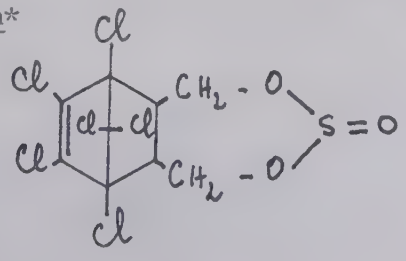
Presque tous les insectes sont sensibles au lindane : les criquets, les vers blancs, les taupins, les doryphores, les carpocapses et l'anthonome du pommier, les mouches, les puces. Il ne s'accumule pas dans l'organisme, et d'après O'BRIEN,(1967) la dégradation du lindane donnerait le pentachlorocyclohexane (PCC) qui serait rapidement dégradé.

Sa DL 50 est de 90 mg/kg.

- le sulfure de polychlorocyclane : SPC est un dérivé soufré du HCH ; il a été utilisé en France contre les hannetons et en Afrique du Nord contre les criquets.

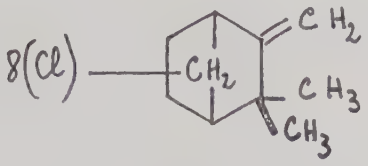
C. Les dérivés chlorés du camphène

- l'endosulfan est l'hexachloro-6,7,8,9,10,10 hexahydro-1,5,5a,6,9,9a méthano-6,9 benzo-dioxothiépine-2,3,4 oxide-3 commercialisé sous le nom de Thiodan*



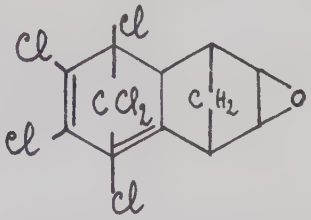
Il est utilisé sur les insectes parasites des légumes et des fruits. Sa DL50 est de 110 mg/kg.

- l'octachlorocamphène ou toxaphène contient 67 à 69 % de chlore. Il est commercialisé sous les noms de Toxakil*, Alltex*



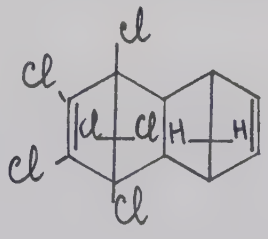
Le toxaphène est surtout utilisé contre les charançons et autres ravageurs du colza en raison de sa non-toxicité pratique pour les abeilles aux doses employées. Il est en effet nécessaire de traiter le colza au moment de la floraison, c'est-à-dire lorsque les abeilles butinent, pour le protéger contre ses ravageurs.

- l'HEOD ou dieldrine est l'hexachloro-1,2,3,4,10,10 époxy 6,7, octahydro 1,4,4a,5,6,7,8,8a, diméthano-1,4,5,8 naphtalène-endo, exo commercialisé sous les noms d'Octalox*, Dieldrex*, etc...



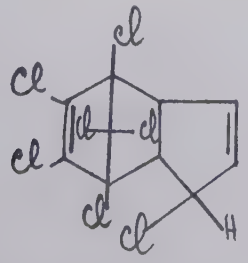
La dieldrine est un produit solide, peu odorant, très peu volatil, c'est un des plus toxiques du groupe. Sa DL 50 per os pour le rat est d'environ 40 mg/kg. C'est un insecticide de contact et d'ingestion dont l'activité persiste très longtemps. On l'utilise soit sous forme de vernis, en badigeonnage, pour réaliser des traitements de longue efficacité, soit sous forme de pulvérisation dans la lutte contre les Acridiens migrateurs et les ennemis des cultures tropicales.

- l'aldrine est l'hexachloro-1,2,3,4,10,10 hexahydro-1,4,4a,5,8,8a-diméthano-1,4,5,8 endo-exo naphtalène commercialisé sous le nom d'Octalène*.



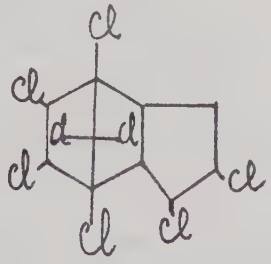
L'aldrine a l'aspect d'une poudre blanche et cristalline ; c'est un insecticide volatil qui agit rapidement et à distance, surtout contre les insectes souterrains. Elle se transforme en dieldrine.

- l'heptachlore contient 74 % de l'isomère heptachloro-1,4,5,6,7,8,8 tétrahydro-3a,4,7,7a methano-4,7 indène.



L'heptachlore est un solide cireux, à bas point de fusion et actif contre de nombreux insectes : taupins et vers blancs en particulier.

- l'octachlore ou chlordane est l'octachloro-1,2,4,5,6,7,8,8, hexahydro-2,3,3a,4,7,7a méthano 4,7 indène commercialisé sous les noms de Corodane* et Ortho-klor*.



Le chlordane est un liquide visqueux, brunâtre, utilisé il y a quelques années contre les larves de hannetons et de taupins et qui n'est plus guère utilisé que dans la lutte contre les fourmis et les courtilières. Il tend à être remplacé par l'aldrine, le lindane et l'heptachlore qui sont efficaces à de plus faibles doses.

### I.3.3. Les insecticides organo-phosphorés.

Le nom de ce groupe de composés est dû à la présence dans la molécule d'un ou plus rarement de deux atomes de phosphore ; ce corps est soit sous forme de phosphate, soit de ses dérivés.

Les premiers insecticides phosphorés ont été mis au point en Allemagne pendant la seconde guerre mondiale, actuellement, plusieurs dizaines d'insecticides organo-phosphorés (O-P) sont commercialisées. Ceci reflète les nombreuses substitutions possibles au niveau du radical phosphate : en particulier il accepte facilement un atome de soufre en échange d'un atome d'oxygène.

Si depuis plusieurs années, le marché des insecticides a été dominé par le DDT et les autres dérivés organo-chlorés, à l'heure actuelle, les organo-phosphorés sont de plus en plus utilisés.

Le tableau ci-dessous extrait d'un rapport de la Revue : "Chemical week" d'avril 1969 montre bien cette évolution.

| INSECTICIDES | POURCENTAGE DE PRODUCTION | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1960 | 1964 | 1968 | 1975 |
| DDT | 120 | 90 | 100 | 0,50 |
| Malathion | 30 | 50 | 100 | 200 |
| Systémiques* | 20 | 25 | 100 | 500 |
| Parathion | 30 | 50 | 100 | 125 |

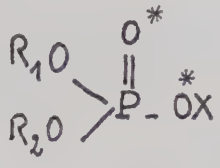
* Comprenant le déméton (l'année 1968 a été prise comme référence).

Nous pouvons classer les O-P en deux catégories. Les uns sont des insecticides externes ou exothérapiques qui agissent comme les autres produits que nous avons déjà passés en revue, c'est-à-dire en pénétrant directement dans l'organisme des Insectes par des voies diverses ; les autres sont des insecticides endothérapiques (ou systémiques) qui ont la particularité de pénétrer dans les végétaux et d'y circuler avec la sève en subissant parfois des modifications et dans tous les cas rendant ces végétaux toxiques pour les Insectes qui les consomment.

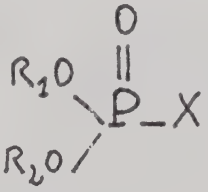
Qu'ils appartiennent à l'une ou l'autre catégorie, les O-P ont la propriété pharmacologique commune d'inhiber la cholinestérase en se fixant sur le pôle estérasique par une liaison covalente spontanément irréversible.

Au point de vue chimique, les O-P peuvent être classés en fonction des chaînes liées à l'atome de phosphore ; la classification suivante s'est inspirée de celle de DUVAL, (1970).

Il existe deux séries : les Phosphates et les Phosphites ou Phosphonates.



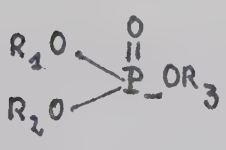
Phosphate



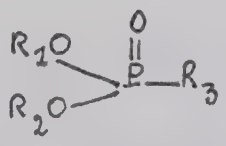
Phosphonates = Phosphites

En fait, les atomes d'oxygène(*) sont souvent remplacés par des atomes de soufre et les produits ainsi synthétisés sont plus stables mais moins toxiques donc plus manipulables en tant qu'insecticide.

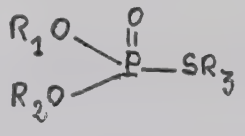
Nous aurons ainsi 8 groupes d'insecticides O-P dont les formules générales sont les suivantes :



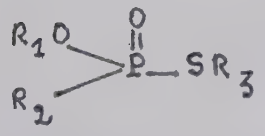
Phosphate



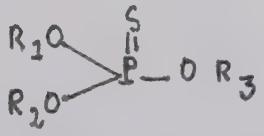
Phosphonate = Phosphite



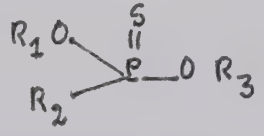
Phosphorothiolate



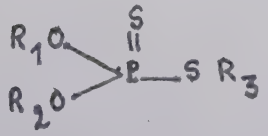
Phosphonothiolate



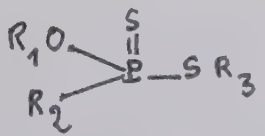
Phosphorothionate



Phosphonothionate



Phosphorothiolothionate
(phosphorodithioate)

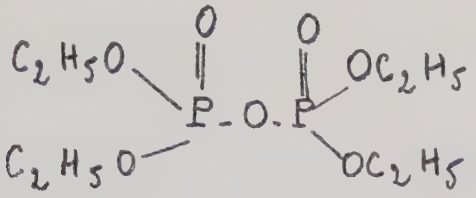


Phosphonothiolothionate
(phosphonodithioate)

Les radicaux $R_1$ et $R_2$ sont souvent identiques mais presque toujours différents de $R_3$.

a. Les phosphates:

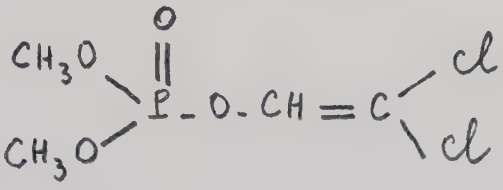
- le TEPP ou anhydride de l'hydrogénophosphate diéthylique : Bladan*, Nifos*, Vapatone*.



Le TEPP est une substance très toxique, 60 à 80 fois plus que le DDT, la DL 50 orale est de 2,1 mg/kg de rat. C'est un insecticide de contact actif contre les mites mais peu maniable donc peu employé.

- le paraoxon est le nitrophényl-4 phosphate diéthylique, il n'est pas commercialisé.

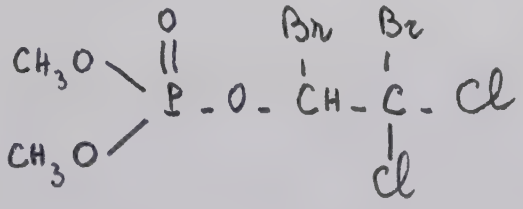
- le dichlorvos ou DDVP est le dichloro -1,1 vinyl phosphate de diméthyle. Commercialisé sous plusieurs noms parmi lesquels : Nogos*, Nuvan*, Vapona*.



Le dichlorvos est un liquide incolore, miscible aux solvants organiques, très volatil. Il agit par contact et inhalation ; il peut être absorbé sur une plaque de stéarine qui permet sa libération progressive.

Il a une importance économique car utilisé contre les prédateurs des denrées alimentaires et contre les parasites des animaux domestiques. La DL 50 orale est de 56 à 80 mg/kg.

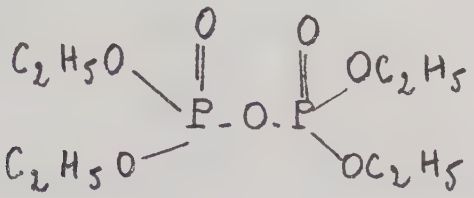
- le naled est le dibromo-dichloroéthyl phosphate de diméthyle, commercialisé sous le nom de Dibrom*.



Le naled est un liquide jaune, peu toxique (DL50 = 430 mg/kg), peu stable, d'effet fugace, utilisé en fumigation.

a. Les phosphates:

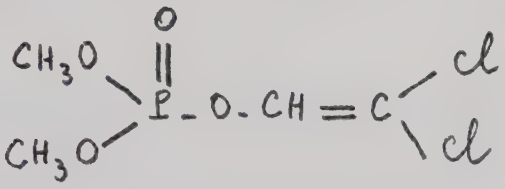
- le TEPP ou anhydride de l'hydrogénophosphate diéthylique : Bladan*, Nifos*, Vapatone*.



Le TEPP est une substance très toxique, 60 à 80 fois plus que le DDT, la DL 50 orale est de 2,1 mg/kg de rat. C'est un insecticide de contact actif contre les mites mais peu maniable donc peu employé.

- le paraoxon est le nitrophényl-4 phosphate diéthylique, il n'est pas commercialisé.

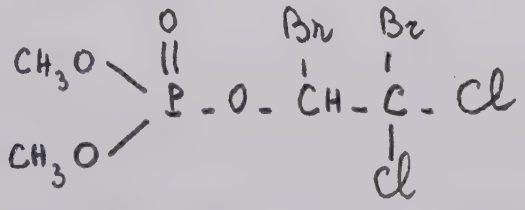
- le dichlorvos ou DDVP est le dichloro -1,1 vinyl phosphate de diméthyle. Commercialisé sous plusieurs noms parmi lesquels : Nogos*, Nuvan*, Vapona*.



Le dichlorvos est un liquide incolore, miscible aux solvants organiques, très volatil. Il agit par contact et inhalation ; il peut être absorbé sur une plaque de stéarine qui permet sa libération progressive.

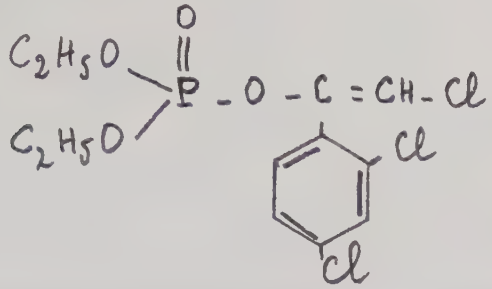
Il a une importance économique car utilisé contre les prédateurs des denrées alimentaires et contre les parasites des animaux domestiques. La DL 50 orale est de 56 à 80 mg/kg.

- le naled est le dibromo-dichloroéthyl phosphate de diméthyle, commercialisé sous le nom de Dibrom*.



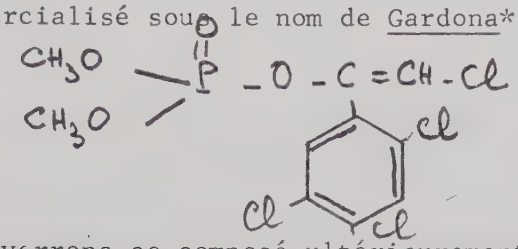
Le naled est un liquide jaune, peu toxique (DL50 = 430 mg/kg), peu stable, d'effet fugace, utilisé en fumigation.

- le chlorfenvinphos est le chloro-2 (dichloro-2,4 phényl) -1 vinyl phosphate de diéthyle.

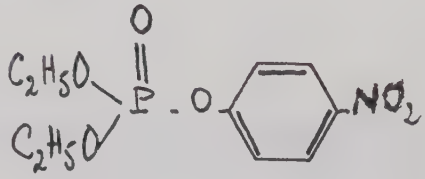


Il est commercialisé sous les noms de Birlane* et Supona*.

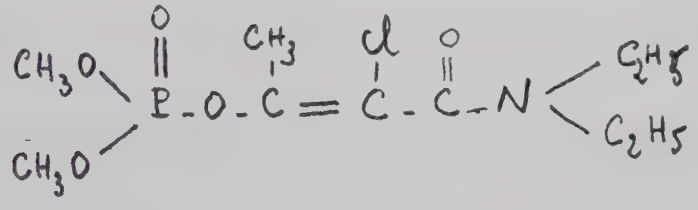
- le chloro -2 (trichloro -2,4,5 - phényl) -1 vinyl phosphate de diméthyle est commercialisé sous le nom de Gardona*.



Nous reverrons ce composé ultérieurement, en temps que métabolite du parathion.



- le phosphamidon est le chloro -2 diéthylcarbamoyl -2 méthyl -1 vinyl phosphate de diméthyle.

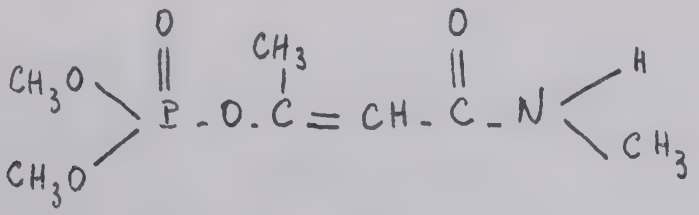


Le phosphamidon est commercialisé sous les noms suivants : Dimecron*, Chevron*

Le phosphamidon est un produit huileux incolore miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques, utilisé comme insecticide endothérapique et exothérapique, en particulier contre la mouche de l'olive.

La toxicité orale pour le rat blanc est de 15 à 30 mg/ g. On peut signaler pour le phosphamidon une grande différence des toxicités orale et cutanée, cette dernière a été trouvée à 125 mg/kg d'après EDSON (1964) et à 370-640mg/kg d'après KLOTZSCHE, (1964).

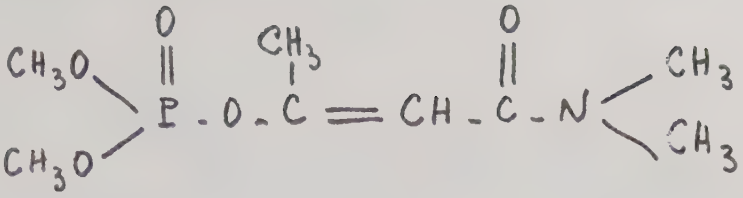
- le monocrotophos est le méthyl-1 méthylcarbamoyl -2 vinyl phosphate de diméthyle cis.



Les noms commerciaux sont : Azodrin*, Nuvacron*.

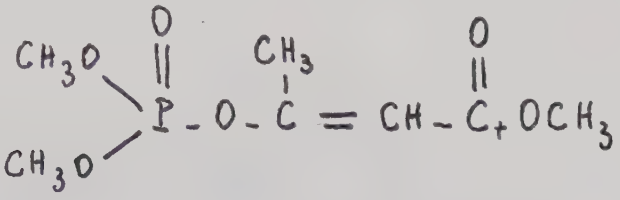
- le dicrotophos est le méthyl -1 diméthylcarbamoyl -2 vinyl phosphate de

diméthyle.cis .



Les noms commerciaux sont : Carbicron*, Bidrin*, Ectafos*.

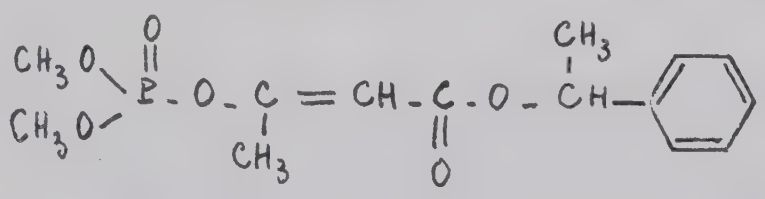
- le mévinphos est le méthyl -1 carbométhoxy -2 vinyl phosphate de diméthyle.



Le mévinphos commercialisé sous le nom de Phosdrine* est un composé jaune pâle, très soluble dans l'eau et peu stable ; son spectre est large, il est actif contre la plupart des ravageurs des cultures vivrières, ce qui lui donne une importance économique d'autant plus grande que son activité résiduelle est faible.

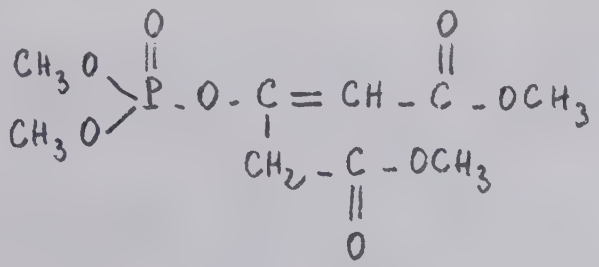
Le mévinphos peut aussi bien être utilisé comme insecticide de contact que comme insecticide endothérapique ; c'est un composé très toxique dont la DL 50 est de 7 mg/kg.

- le phosphate diméthylique de l'hydroxy-3 crotonate d'∝-méthylbenzyle est commercialisé sous le nom de Ciodrin*.

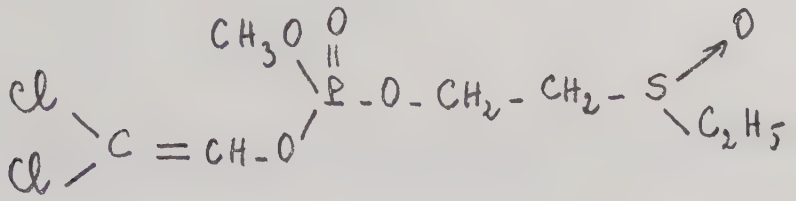


Ce composé est utilisé sous forme de poudre contre les parasites du bétail ; la DL 50 est de 125 mg/kg.

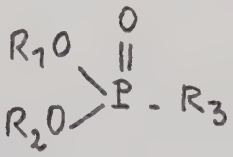
- le dicarbométhoxy -1,3 propényl -2 phosphate de diméthyle commercialisé sous le nom de Bomyl* est un insecticide de contact rémanent actif contre les mouches et les mites. La DL 50 est de 32 mg/kg.



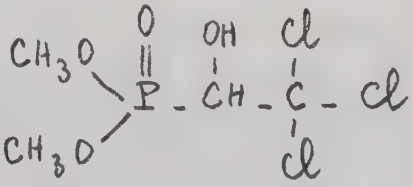
- l'éthylsulfoxyéthylphosphate de dichloro -1,1 vinyl et de méthyle est commercialisé sous le nom de Néxion 1738*.



b. Les phosphonates dont la formule générale est la suivante :

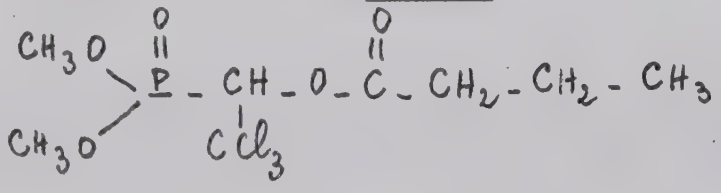


- le trichlorfon est le trichloro-2,2,2 hydroxy-1 éthyl phosphonate de diméthyle commercialisé sous les noms de Dipterex*, Tugon*, Dylox*, Neguvon*.



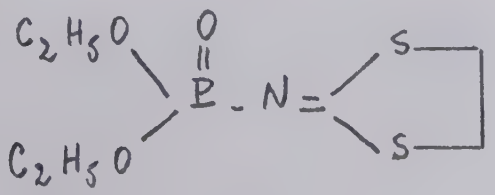
Le trichlorfon est un solide cristallisé incolore surtout utilisé dans la lutte contre les mouches. Sa DL 50 orale est de l'ordre de 450-500 mg/kg.
Des études ont montré que chez la mouche, le trichlorfon est transformé en DDVP (METCALF R.L. et al., 1959).

- le butonate est le butyryloxy -1, trichloro-2,2,2 éthyl phosphonate de diméthyle, commercialisé sous le nom de Butonate*.

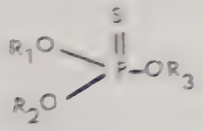


Le butonate est un liquide incolore, peu toxique, de DL 50 entre 1 100 et 1600 mg/kg ; utilisé contre les insectes domestiques.

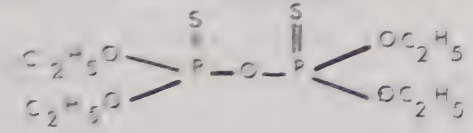
- le (diéthoxyphosphénylimino)-2 dithiolane-1,3, commercialisé sous le nom de Cyolane* est un liquide incolore ou jaune utilisé comme insecticide systémique contre les larves broyeuses. La DL 50 est de 8,9 mg/kg.



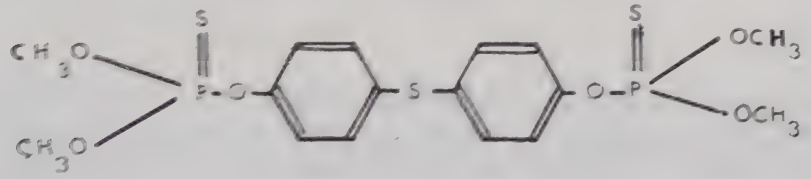
c. Les phosphorothionates de formule générale suivante :



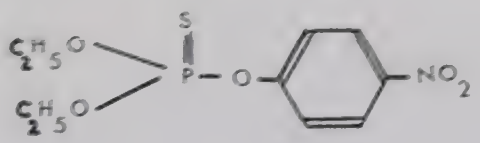
- le sulfotep est l'anhydride de l'hydrogénophosphorothionate diéthylique commercialisé sous le nom de Bladafum*.



- le diphosphorothionate de p-p' thiodiphénylène et de tétraméthyle commercialisé sous le nom d'Abate*. C'est un liquide brun visqueux utilisé contre les larves de moustiques dont la DL 50 orale est de 2 030 à 2 330 mg/kg.



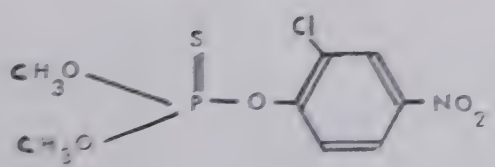
- le parathion est le nitro-4 phényl phosphorothionate de diéthyle commercialisé sous de nombreuses appellations comme Folidol*, Thiophos*, Niran*, Fosferno*.



Le parathion est un liquide jaune clair très toxique de DL 50 entre 6 et 15 mg/kg ; c'est un insecticide à large spectre, actif contre la plupart des insectes sauf le doryphore. Il est seulement utilisé comme insecticide de contact.

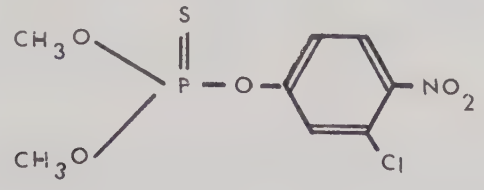
- le méthyl-parathion est le nitro-4 phényl phosphorothionate de diméthyle. Il est un peu moins toxique que son analogue éthylé. Sa DL 50 est de 9 à 42 mg/kg.

- le dicapthon est le chloro-2 nitro- 4-phényl phosphorothionate de diméthyle commercialisé sous le nom de Dicapthon*.

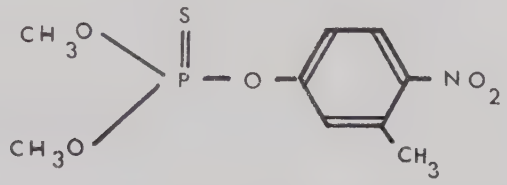


Le dicapthon est un liquide incolore de DL 50 475 mg/kg de souris ; il est utilisé contre les mouches dans les habitations.

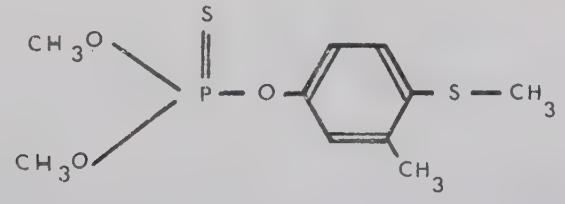
- le chloro-3-nitro-4-phényl phosphorothionate de diméthyle est commercialisé sous le nom de Chlorthion*



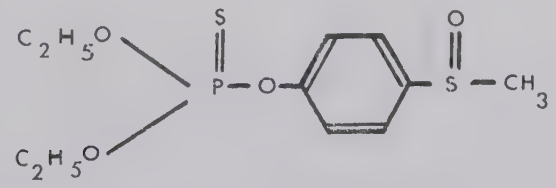
- le fénitrothion est le méthyl-3-nitro-4-phényl phosphorothionate de diméthyle commercialisé sous les noms de Folithion* et Sumithion*.



- le fenthion est le méthyl-3-méthylthio-4-phényl phosphorothionate de diméthyle commercialisé sous les noms de Lebaycid* et Baytex* est un liquide jaune actif contre les moustiques, les mouches ; sa DL 50 est de 190 à 350 mg/kg.

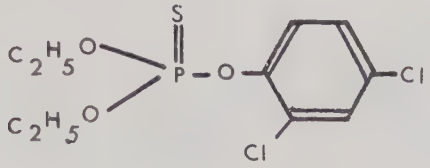


- le fensulfothion est le méthylsulphinyl-4-phényl phosphorothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Dasanit*, Terracur P * .

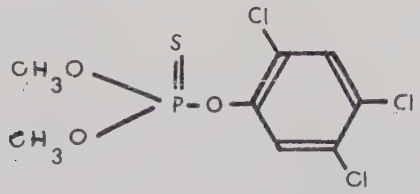


Cet insecticide est un liquide brun utilisé contre les insectes du sol et les nématodes ; il a une certaine activité systémique et sa DL 50 est de 2,2 à 10,5 mg/kg.

- le dichloro-2,4 phényl phosphorothionate est commercialisé sous le nom de Dichlofenthion*.

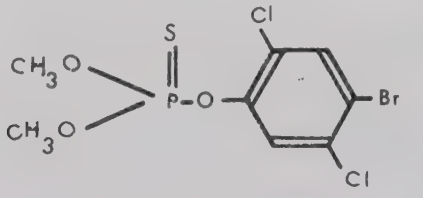


- le fenchlorophos est le trichloro-2,4,5- phényl phosphorothionate de diméthyle commercialisé sous les noms de Nankor*, Trolène*, Ronnel*, Korlan*.

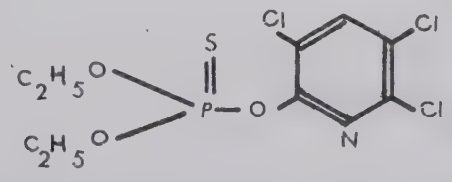


Le fenchlorophos est un insecticide endo et exothérapique actif contre les mouches et les ectoparasites du bétail. Sa DL 50 est de 1,75 mg/kg.

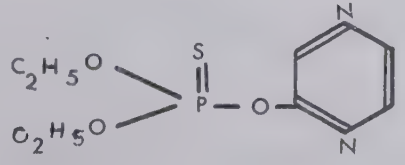
- le bromophos est le bromo-4-dichloro-2,5-phényl phosphorothionate de diméthyle commercialisé sous le nom de Nexion*.



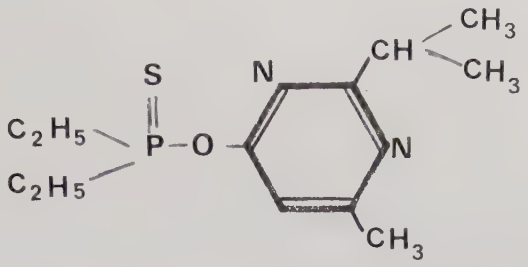
- le trichloro-3,5,6-pyrydyl-2 phosphorothionate de diéthyle, commercialisé sous le nom de Dursban*, est un insecticide à large spectre actif contre les moustiques, les parasites domestiques et les insectes du sol. Sa DL 50 est de 135 mg/kg.



- le thionazin est le pyrazinyl-2 phosphorothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Nemafos* et Zinophos*. C'est un liquide couleur ambre actif contre les parasites des légumes, du maïs, de la betterave à sucre. Sa DL 50 est de 12 mg/kg.

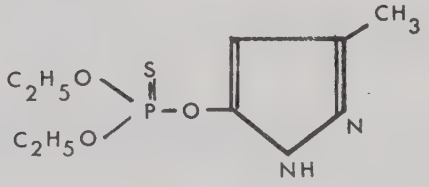


- le diazinon est l'(isopropyl-2-méthyl-6-pyrimidinyl)-4 phosphorothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Basudin*, Alfa-tox*, Sarolox*, Spectracide*.

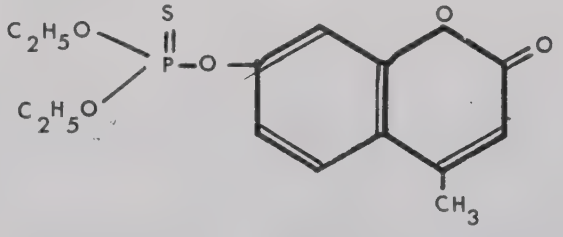


Le diazinon est un liquide brun foncé actif contre les insectes du sol, les parasites des fruits et des légumes et les insectes domestiques. Sa DL 50 est de 78 à 108 mg/kg.

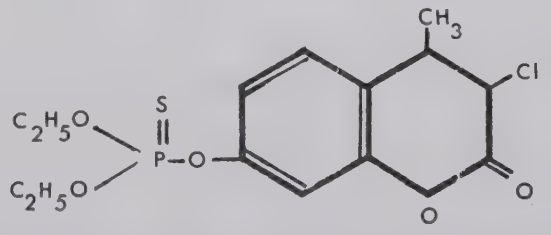
- le méthyl-3-pyrazolyl-5-phosphorothionate de diéthyle est commercialisé sous le nom de Pyrazothion*.



- le méthyl-4-coumarinyl-7-phosphorothionate de diéthyle est commercialisé sous le nom de Potasan*.

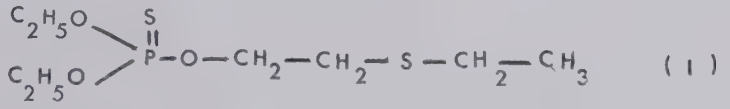


- le coumaphos est le chloro-3-méthyl-4-coumarinyl-7 phosphorothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Co-Ral*, Asuntol*, Muscatox* Résitox*.



Le coumaphos est actif contre les ecto-et les endoparasites du bétail. Sa DL 50 est de 90 à 110 mg/kg.

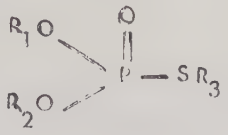
- le déméton-O est l'(éthylthio)éthyl-2-phosphorothionate de diéthyle.



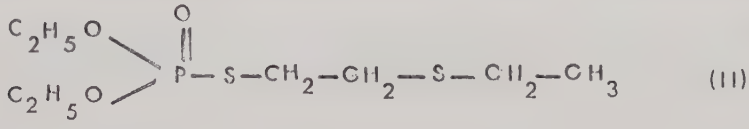
(I)

Le déméthon-O-méthyl est l'analogue diméthylé.

d. Les phosphorothiolates de formule générale :



- le déméton -S est l'(éthylthio) éthyl -2 phosphorothiolate de diéthyle.



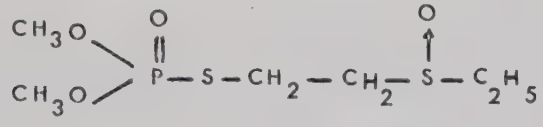
(II)

Le déméton est commercialisé sous les noms de Systox* ou Mercaptophos*, ces produits contiennent un mélange des isomères I et II.

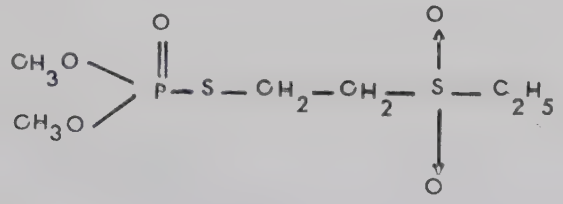
Le déméton est un insecticide systémique actif contre les pucerons et les acariens, il se présente en liquide huileux brun clair.

- le déméton -S méthyl est l'analogue diméthylé du déméton -S ; il est commercialisé sous le nom de Méta-Systox*.

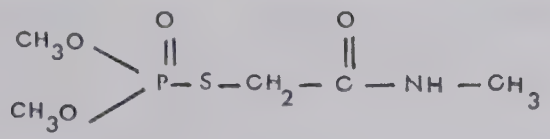
- l'oxydéméton-méthyl est très proche du déméton-méthyl, il en diffère par un atome d'oxygène dans le radical $R_3$.



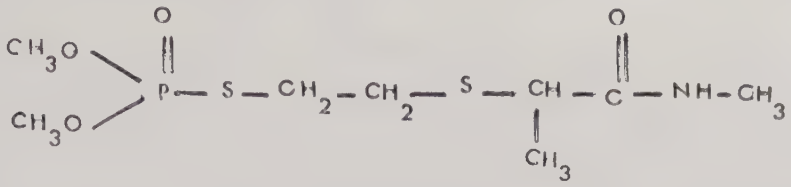
- le dioxydéméton - S -méthyl est le S -éthylsulfonyl -2 éthyl phosphorothiolate de diméthyle.



- le S-(N-méthylcarbamoylméthyl) phosphorothiolate de diméthyle est commercialisé sous le nom de Folimat*, c'est l'analogue oxygéné du diméthoate que nous verrons plus loin.

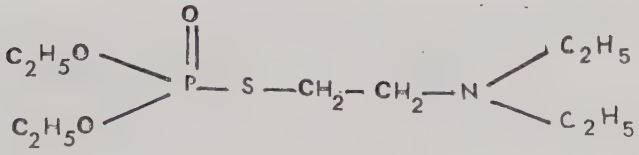


- le vamidothion est le S (2-méthyl -1 carbamoyléthylthio -2 éthyl) phosphorothiolate de diméthyle.

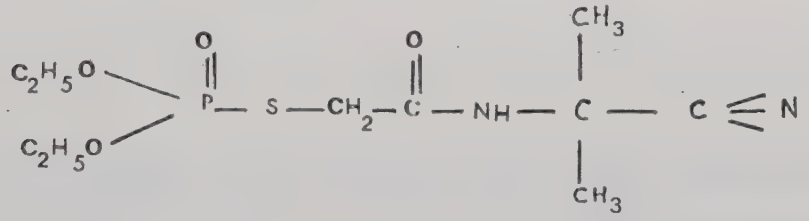


Ce produit est commercialisé sous le nom de Vamidothion*.

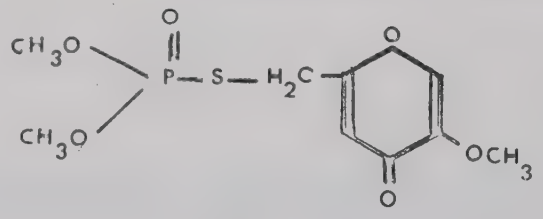
- le S - (diéthylamino -2) éthyl phosphorothiolate de diéthyle est commercialisé sous les noms de Amiton*et Tétram*.



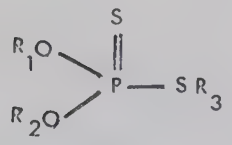
- le cyanthoate est le S -(N-cyano-1- méthyl -1 éthyl) carbamoyl-méthyl) phosphorothiolate de diéthyle.



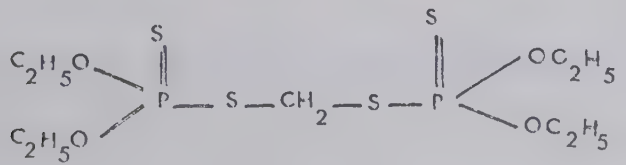
- l'endothion est le S -(méthoxy -5 -pyron -4-yl-2 méthyl) phosphorothiolate de diméthyle commercialisé sous les noms de Phosphopyron* et Exothion*.



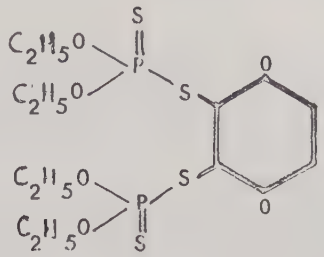
e. Les phosphorothiolothionates de formule générale:



- l'éthion est le SS' -méthylène bis phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le même nom, Ethion*.

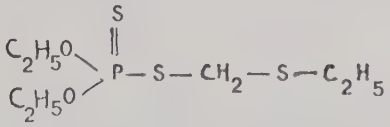


- le dioxathion est le dioxan -1, 4 -ylidène -2,3 bis (phosphorothiolothionate de diéthyle) commercialisé sous les noms de Delnav* et Navadel*.



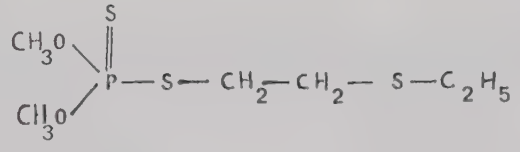
Ce produit, liquide brun actif contre les insectes et les acariens, est relativement inoffensif pour les insectes pollinisateurs. Sa DL 50 est égale à 45 mg/kg.

- le phorate est le S - (éthylthiométhyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Thimet*.

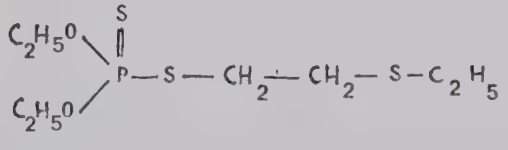


Le phorate est un insecticide systémique liquide très toxique de DL 50 égale à 1,6 mg/kg ; il est utilisé sur les céréales, les légumes et la betterave à sucre.

- le thiométon est le S-(éthylthio-2) -éthyl phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous le nom d'Ekatin*



- le disulfoton est le S- (éthylthio-2)-éthyl phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Disyston*, Dithiosystox*, Dithiodéméton et Solvirex*.



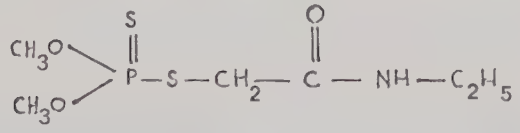
Le disulfoton se présente sous forme d'un liquide jaune pâle de DL 50 comprise entre 2 et 12,5 mg/kg ; il est utilisé comme insecticide endothérapique contre les insectes suceurs et broyeurs ravageurs des céréales, des légumes et des fruits.

- l'oxydisulfoton est un analogue oxygéné du disulfoton.

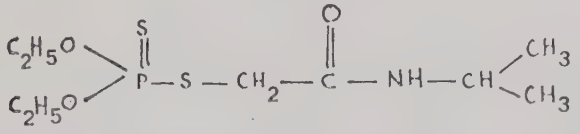
- le diméthoate est le S - (N-méthylcarbamoylméthyl) phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous les noms de Rogor*, Fostion MM*, Roxion*, Cygon*.

Le diméthoate est un solide cristallisé incolore assez peu toxique de DL 50 comprise entre 185 et 245 mg/kg ; grâce à son action rémanente il est utilisé contre les mouches, les insectes des plantes ornementales et de certains légumes.

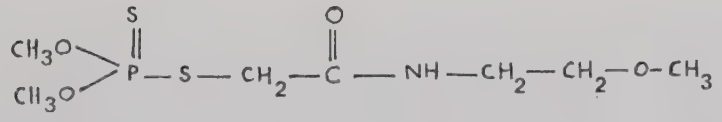
- l'éthoate-méthyl est le S -(N-éthylcarbamoylméthyl) phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous le nom de Fitios*.



- le prothoate est le S-(N-isopropylcarbamoylméthyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Fostion*.

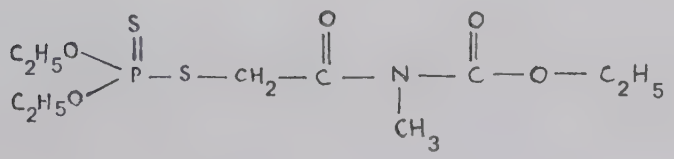


- l'amidothion est le S-(N-méthoxyéthyl) carbamoylméthyl phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous le nom de Thiocron*.



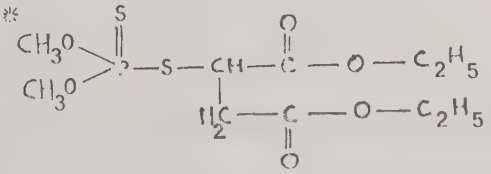
- le formothion est le S-(N-formyl-N-méthylcarbamoylméthyl) phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous le nom d'Anthio*.

- le mécarbam est le S-(N-éthoxycarbonyl-N-méthylcarbamoylméthyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Murfotox*, Pestan*, Afos*.



Le mécarbam est un liquide huileux brun de DL 50 égale à 36 mg/kg. Il est actif contre les cochenilles, les mouches de l'olive (Dacus oleae) et des fruits, les larves de mouches des légumes.

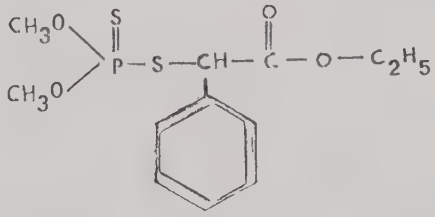
- le malathion est le S - di(éthoxycarbonyl) -1,2 éthyl phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous de nombreux noms parmi lesquels on peut citer : Chemathion*, Cythion*, Malaspray*.



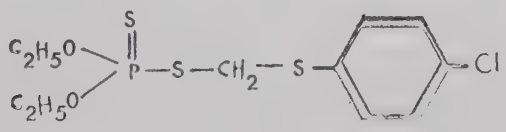
Le malathion est un liquide jaune, d'odeur désagréable, miscible aux solvants organiques.

Le malathion est moins toxique que les autres insecticides organo-phosphorés, sa DL 50 est égale à 2 800 mg/kg, ce qui en autorise l'usage dans les locaux agricoles contre les mouches et les moustiques ainsi que contre les insectes ectoparasites du bétail résistants aux dérivés chlorés.

- le phenthoate est le S - ∝ - éthoxycarbonyl-benzyl phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous le nom de Cidial*.

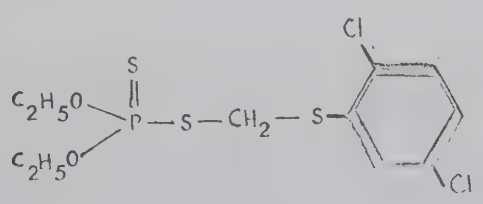


- le carbophénothion est le S - (chloro-4 phénylthiométhyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous les noms de Trithion* et Garrathion*.



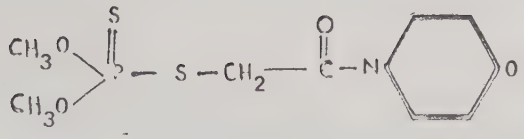
Cet insecticide est utilisé sur les fruits et légumes contre les mites ; sa DL 50 est égale à 32,2 mg/kg.

- le phenkapton est le S-(dichloro -2,5 phénylthio-méthyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Phenkapton*.

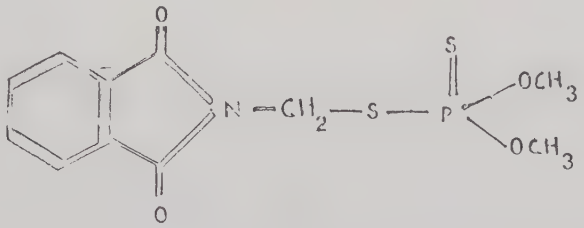


- le morphothion est le S-(morpholinocarbonylméthyl) phosphorothiolothionate de diméthyle commercialisé sous les noms de Morphotox* et Ekatin*.

* Les insecticides actifs sont seulement ceux qui contiennent des radicaux courts.

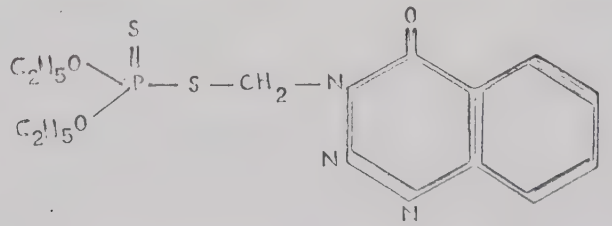


- le S-phthalimidométhyl phosphorothiolothionate de diméthyle est commercialisé sous le nom d'Imidan*.



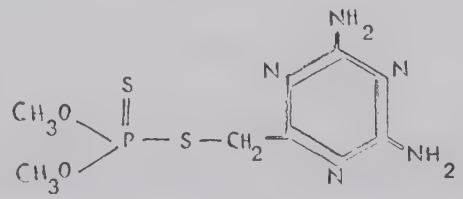
Cet insecticide est utilisé contre les charençons du coton et les parasites des tissus ; sa DL-50 est de 230 à 300 mg/kg.

- l'azinphos-éthyl est le S - (dihydro -3,4 oxo -4 benzo(d)-triazin -1,2,3 yl -3 méthyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Gusathion*.



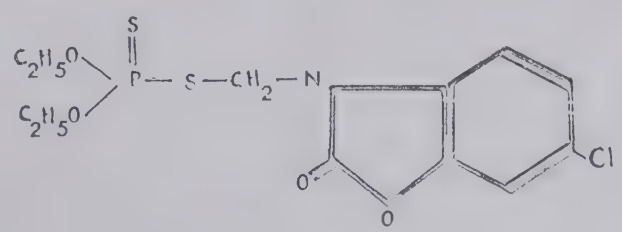
Ce composé se présente sous une forme cristallisée, il est largement utilisé en Europe sur les légumes et les fruits mais non utilisé aux Etats-Unis ; sa DL 50 est entre 7 et 17 mg/kg.

- le ménazon est le S-(diamino-4,6 (triazin - 1,3,5 yl-2méthyl) phosphorothiolothionate de diméthyle.

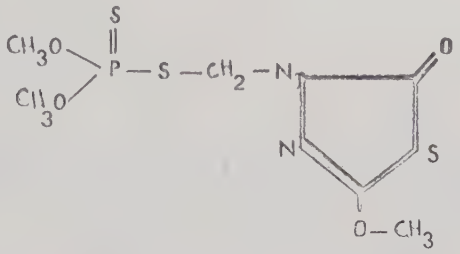


Le ménazon est un corps cristallisé incolore de DL 50 égale à 1 950, il est utilisé contre les mites et les pucerons.

- le phosalone est le S-(chloro-6-oxo-2 benzoxazolinyl -3) méthyl phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Phosalone*.

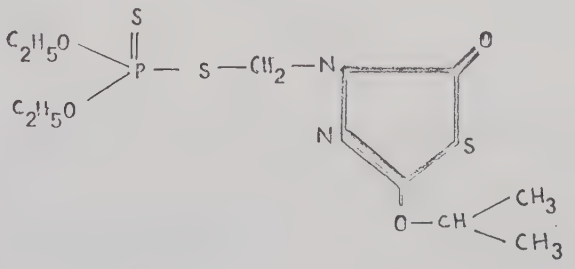


- le méthidathion est le S-(dihydro -2,3 méthoxy - 5 oxo -2 -thiadiazol -1,3,4 yl -3 méthyl) phosphorothiolothionate de diéthyle commercialisé sous le nom de Supracide*.

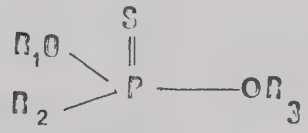


- le prothidathion est le S -(dihydro -2,3 isopropoxy -5 oxo -2 thiadiazol -1,3,4 -yl (diéthyl phosphorothiolothionate commercialisé sous le nom de Prothidathion*.

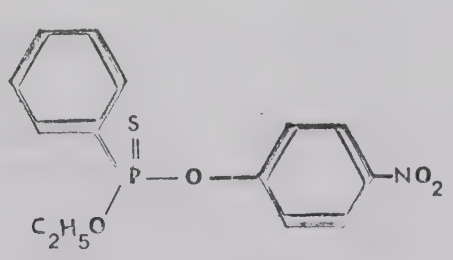
- 3 méthyl.



f. Les phosphonothionates ont la formule générale suivante :

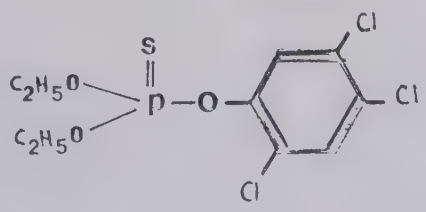


- le phénylphosphonothionate de nitro -4 phényle et d'éthyle est commercialisé sous le nom d'EPN*.

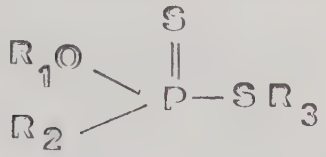


C'est un corps cristallisé jaune de DL 50 entre 14 et 42 mg/kg, utilisé contre la mouche des fruits, les charançons du coton et les mites.

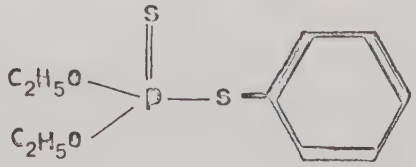
- le trichloronate est l'éthylphosphonothionate de trichloro -2,4,5, phényle et d'éthyle commercialisé sous les noms d'Agritox* et Phytosol*.



g. Les phosphonothiolothionates ont la formule suivante :



- l'éthylphosphonothiolothionate de S-phényle et de O-éthyle est commercialisé sous le nom de Dyfonate*.

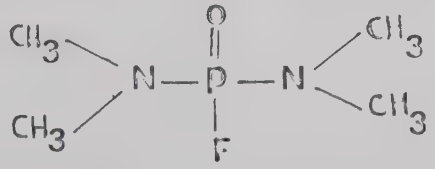


Cet insecticide a une DL 50 de 8 mg/kg, il est utilisé contre les larves du taupin et les symphylans.

Il existe d'autres insecticides organo-phosphorés qui ne rentrent pas dans le cadre de la classification précédente.

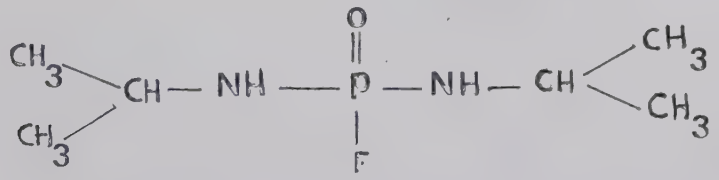
Ils contiennent un atome de phosphore dont les substituants ne sont pas seulement le soufre et l'oxygène mais aussi l'azote et le fluor.

- le dimefox est le fluoro NNN'N' - tétraméthyl-phosphodiamide commercialisé sous les noms de Pestox 14* et Terra-Sytam*.

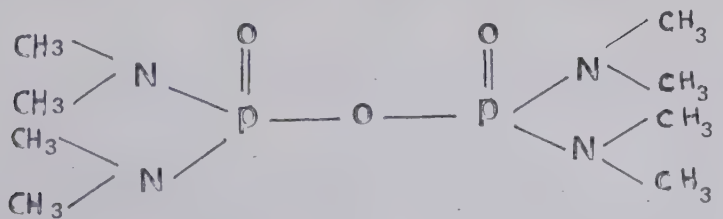


Le dimefox est un insecticide endothérapique actif contre les insectes piqueurs et les acariens.

- le mipafox est le fluoro NN' - di - isopropyl-phosphorodiamide commercialisé sous les noms d'Isopestox* et Pestox 15*.

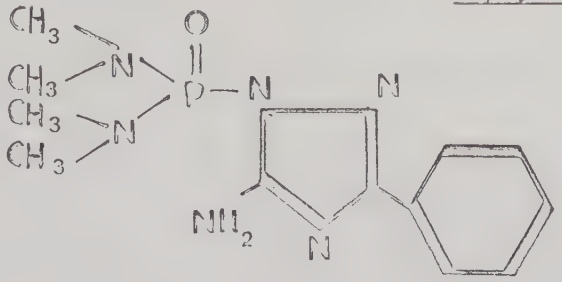


- le Schradan est l'anhydre de l'acide N,N,N',N' tétraméthylphosphorodiamidique commercialisé sous les noms de OMPA*, Pestox 99* et Sytam*.

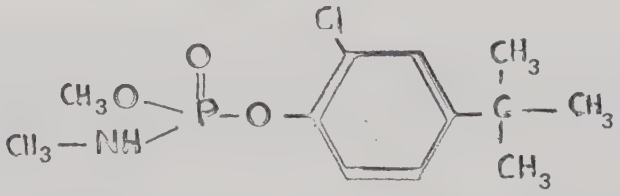


Le schradan fut le premier insecticide endothérapique mis au point, c'est un liquide huileux incolore utilisé dans les serres.

- le triamiphos est l'amino 5 - bis (diméthylamido) phosphinyl - 1 - phényl -3 -triazole - 1,2,4 commercialisé sous le nom de Wepsyn 155*.



- le crufomate est le t-butyl - 4 chloro - 2 phényl méthylphosphoramidate de méthyle commercialisé sous le nom de Ruélène*.



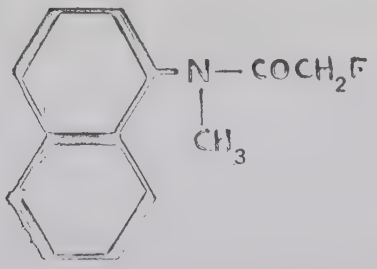
Le crufomate est un insecticide endothérapique très peu toxique de DL 50 entre 660 et 1 000 mg/kg actif contre les parasites du bétail.

1.3.4. Nous parlerons très brièvement de deux autres classes d'insecticides organiques qui donnent lieu à des recherches actives surtout au Japon.

- les organo-fluorés
- les organo-arsénicaux.

A. Les organo-fluorés.

Récemment les Japonais ont mis au point un nouvel insecticide organique fluoré : le N - Méthyl - N - (Naphtyl -1) monofluoroacétamide (MNFA) commercialisé sous le nom de Nissol*.



Cet insecticide est un dérivé de l'acide monofluoroacétique, très sélectif, actif contre les cochenilles et les acariens. C'est parmi les dérivés de l'acide monofluoroacétique le composé le moins toxique. Le MNFA est un composé cristallin inodore et coloré, légèrement soluble dans l'eau. La DL 50 orale est de 115 mg/kg de rat.

Le mode d'action du MNFA semble dépendre du fluoroacétate $(FCH_2COO)^-$ ;

cet anion n'est pas toxique par lui-même, mais comme l'a montré PETERS, (1963) cet acide est incorporé dans le cycle des acides tricarboxyliques sous forme d'acide fluorocitrique ; ce dernier acide est un inhibiteur compétitif de l'aconitase, enzyme qui catalyse les déshydratations réversibles de l'acide citrique amenant à la genèse d'acide isocitrique.

Donc, en présence d'acide monofluoroacétique, on constate une accumulation de citrates et un arrêt des oxydations.

En 1949, CHENOWETH décrivit l'action de l'acide monofluoroacétique sur les systèmes nerveux central et périphériques et le coeur et c'est en 1968 que HASHIMOTO et al. étudiant la toxicité du MNFA la rattachèrent à celle de l'acide monofluoroacétique, métabolite probable du MNFA.

B. Les organo-arsénicaux

En considérant que l'arsenic appartient à la même famille chimique que le phosphore et que l'arsenic minéral possède des propriétés insecticides utilisées depuis longtemps, on a synthétisé des composés organo-arsénicaux avec l'espoir que ces composés aient les mêmes qualités que les organophosphorés.

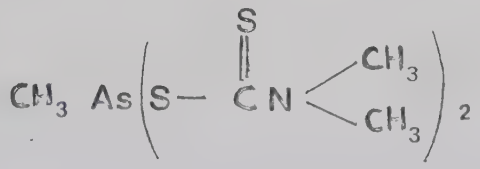
Ces recherches sont à leur début et si actuellement les substances synthétisées sont pour la plupart fongicides, le groupe des Arsinosulfures d'alkyle a un pouvoir insecticide égal à celui du DDT et il est permis de penser que d'autres combinaisons chimiques pourront être utilisées.

On peut citer comme Arsinosulfures d'alkyle deux produits commercialisés sous les noms d'Asozin et d'Urbazid.

L'Asozin a une DL 50 orale de 180 mg/kg de souris

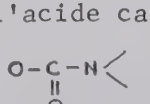
$CH_3As = S$

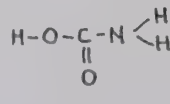
L'Urbazid a une DL 50 orale de 100 mg/kg de souris.



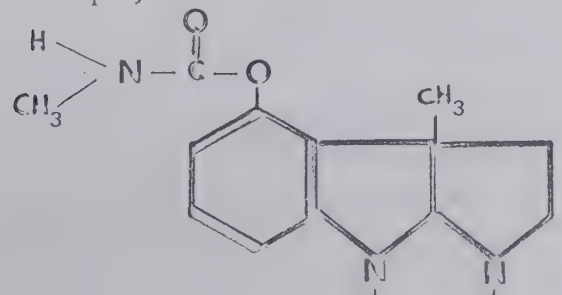
I.3.5. Les carbamates

Les carbamates sont des insecticides dérivés de l'acide carbamique ils contiennent donc dans leur molécule le radical





On connaissait depuis longtemps un produit naturel, la physostigmine, ou ésérine, contenu dans les "haricots de justice", utilisé en Afrique Occidentale pour discerner les coupables et qui est un très puissant inhibiteur de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE). Ce composé , comme le montre sa formule chimique, contient aussi le radical carbamique.



physostigmine

En 1926 STEDMAN trouva que l'iodométhylate du m-diméthylamino-phényl N-méthylcarbamate était aussi une drogue cholinergique efficace et le N,N-diméthylcarbamate fut par conséquent développé sous le nom de prostigmine.

Il est maintenant admis que les carbamates inhibent l'acétylcholinestérase car ils miment l'acétylcholine grâce à un nombre de caractères structuraux semblables ; ils transfèrent un groupe carbamoyl au lieu d'un groupe acétyl sur la fonction hydroxyle de l'enzyme. Le taux de dégradation de l'enzyme carbamoylé est intermédiaire entre celui de l'enzyme acétylé et celui de l'enzyme phosphorylé ; cette dernière combinaison rendant l'enzyme inefficace pendant un laps de temps plus long.

En résumé, on peut dire que les carbamates sont des anticholinestérasiques d'action semblable à celle de la prostigmine, c'est-à-dire d'action réversible spontanément par opposition aux organo-phosphorés dont l'effet n'est réversible rapidement qu'en présence d'aldoxime.

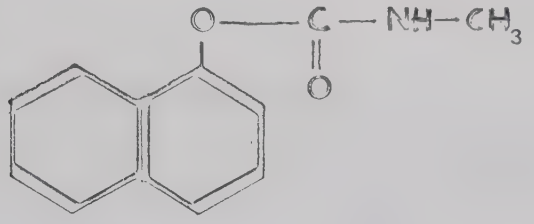
Les carbamates sont divisés en 3 classes :

- les N-méthylcarbamates ;
- les N-phénylcarbamates ;
- les N,N-diméthylcarbamates.

Les N-phénylcarbamates ne sont pas insecticides mais herbicides, nous ne retiendrons donc pour notre étude que les 2 autres classes de carbamates.

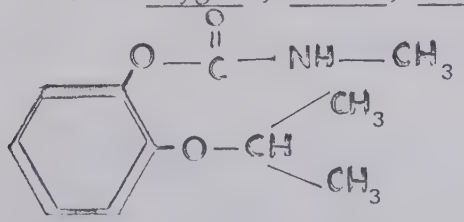
a. Les N-méthylcarbamates

- le carbaryl est le N-méthylcarbamate de naphtyle -1
Commercialisé sous le nom de Sevin*.



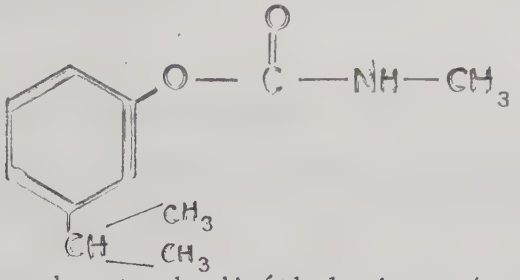
Le carbaryl, le plus utilisé des carbamates, est un solide cristallisé incolore. Sa DL 50 est de 540 mg/kg ; il est utilisé contre les insectes ravageurs des récoltes. Il possède une certaine sélectivité mais est cependant toxique contre les insectes de la famille des coccinellidés et contre les abeilles.
C'est un produit bon marché.

- le propoxur est le N-méthylcarbamate d'isopropoxy -2 phényle commercialisé sous les noms de Baygon*, Unden*, Blattane*.

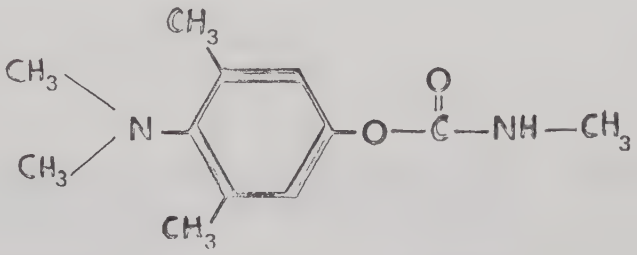


Le propoxur est une substance cristallisée incolore active contre les moustiques et les mouches ; il est utilisé comme insecticide endothérapique contre les thrips, les pucerons et les mineuses de feuilles ; sa DL 50 est de 100 mg/kg.

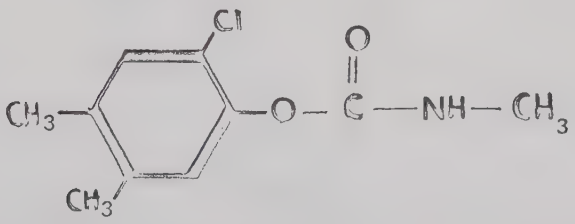
- le N-méthylcarbamate d'isopropyle -3 phényle est commercialisé sous le nom de Hercules 5727*.



- le N-méthylcarbamate de diméthylamino - 4 xylyle -3,5 est commercialisé sous le nom de Zectran*.

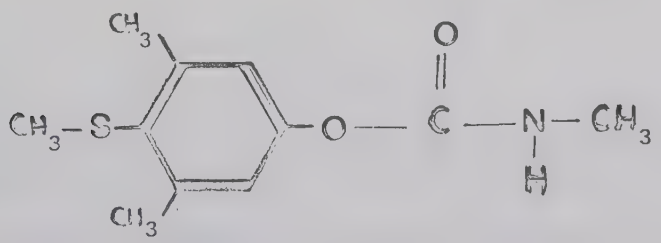


- le carbonolate est le N-méthylcarbamate de chloro -2 diméthyl - 4,5 phényle commercialisé sous les noms de Banol* et Sok*.



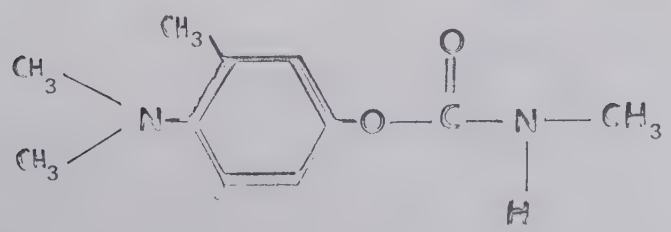
Sa DL 50 est égale à 51 mg/kg ; il est actif contre de nombreux parasites d'animaux et de végétaux.

- le méthiocarb est le N-méthylcarbamate de thiométhyl -4 xylyle -3,5 commercialisé sous le nom de Mesurol*.



Sa DL 50 est de 130 mg/kg ; il est utilisé contre les lépidoptères, les coléoptères et les diptères.

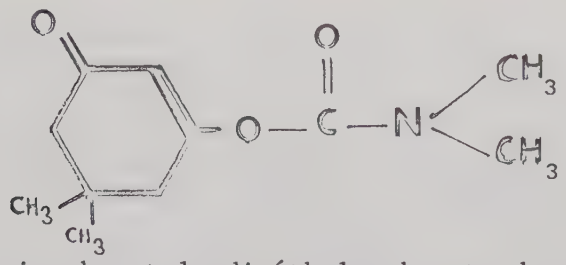
- l'aminocarb est le N-méthylcarbamate de diméthylamino - 4 méthyl -3 phényle commercialisé sous les noms de Matacil*et Bayer 44646*.



L'aminocarb est un solide cristallisé incolore de DL 50 égale à 21 mg/kg ; c'est un insecticide exothérapique pour les chenilles des lépidoptères et les charançons.

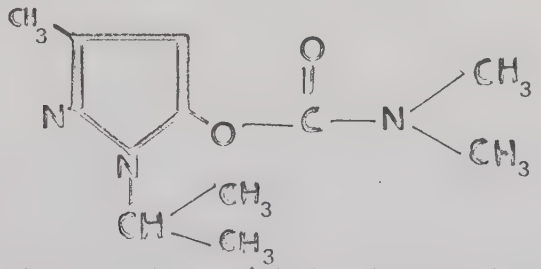
b. Les N-N diméthylcarbamates

- le dimétan est le diméthylcarbamate de diméthyl -5,5 oxo -3 cyclohexiène -1 yle -1 commercialisé sous le nom de Dimetan*.

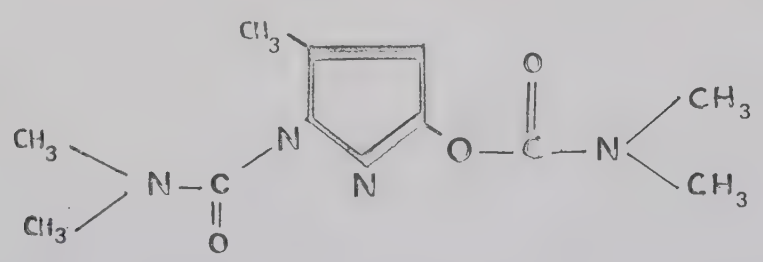


- le pirimicarb est le diméthylcarbamate de diméthyl -5,6 diméthylamino -2 pyrimidinyle -4 commercialisé sous le nom de Pirimor*.

- le diméthylcarbamate d'isopropyl -1 méthyl -3 pyrazolyle -5 est commercialis sous le nom d'Isolan*.

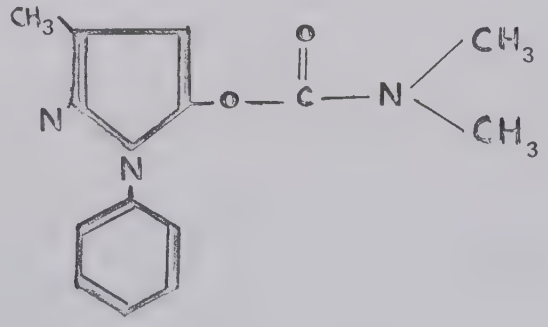


- le dimétilan est le diméthylcarbamate de diméthylcarbamoyl -2 méthyl -3 pyrazolyle -5 commercialisé sous les noms de Dimétilan* et de Snip*.

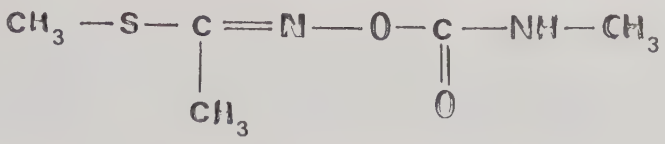


Il est utilisé imprégné dans des bandes de plastique pour lutter contre les mouches ; sa DL 50 est égale à 64 mg/kg.

- le diméthylcarbamate de phényl -1 méthyl -3 pyrazolyle -5 est commercialisé sous le nom de Pyrolan*.



- le S-méthyl thioacétamidate d'oxy-N méthylcarbamoyle est commercialisé sous le nom de Lannate*.



Cette énumération est loin d'être complète et elle est basée sur une classification qui n'est pas la meilleure au point de vue biologique. Nous avons seulement voulu représenter chaque groupe d'insecticides par quelques exemples ; en effet, il existe pour les organochlorés seulement, au moins 750 spécialités essentiellement phyto-sanitaires.(Pour la France seulement plus de 7 000 spécialités d'insecticides homologués).

Chaque grand groupe d'insecticides a un mécanisme d'action particulier que nous analyserons en détail dans un chapitre suivant.

## II. ACTION DES INSECTICIDES CHEZ LES INSECTES

Pour être efficace un insecticide doit réunir deux propriétés : pénétrer dans l'organisme puis perturber le déroulement d'un processus physiologique essentiel. Nous verrons successivement ces deux étapes.

### II.1. La pénétration

Il existe plusieurs voies de pénétration des insecticides : le tégument, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire ; en réalité, la séparation n'est pas absolue car un même insecticide peut agir de plusieurs façons.

a) pénétration par les téguments : les insecticides pénètrent d'autant plus vite que leur solubilité dans les lipides est plus élevée, cette propriété est une conséquence de la nature lipidique de la couche cireuse de l'épicuticule. Ainsi, la nicotine, le pyrèthre, le DDT ont une action plus rapide que les arsénicaux et les fluorures non liposolubles.

On a constaté par ailleurs que, l'insecticide étant ou non liposoluble , la vitesse d'entrée d'une molécule non dissociée est plus rapide que celle de l'ion correspondant.

L'épaisse couche de cire recouvrant le bouclier de certaines cochenilles constitue une bonne protection contre les insecticides en solution aqueuse. On comprend alors pourquoi la nature du solvant joue un rôle important dans l'action des insecticides.

La présence de poils, d'épines, d'écailles offre souvent une protection non négligeable contre les pulvérisations d'insecticides en empêchant le mouillage de la cuticule ; au contraire , les régions du corps où la cuticule est mince ou absente, sont des points de pénétration plus facile comme par exemple le contact des pulvilli de la mouche Tsé-Tsé avec le pyrèthre ou le DDT.

Le DDT a un mode de pénétration très particulier, en plus de sa solubilité dans les lipides qui lui permet de franchir la cuticule. Il est est facilement absorbé sur les micelles de chitine et franchit très rapidement le tégument ; ainsi la dose léthale par contact est égale ou même inférieure - pour les insectes - à la dose léthale par injection

b) Pénétration des insecticides fumigants :

Ils agissent par les voies respiratoires en pénétrant par les trachées et les trachéoles puis ils diffusent dans l'ensemble du corps.

Les solutions aqueuses à forte tension superficielle pénètrent mal, au contraire les huiles minérales pénètrent plus facilement. L'action des fumigants varie aussi avec l'âge (la larve est plus sensible que l'adulte malgré sa plus faible intensité respiratoire), et avec la température. En plus de tous ces facteurs, l'efficacité est variable pour deux espèces voisines.

c) Pénétration des insecticides d'ingestion :

Ils sont utilisés contre les insectes broyeurs et lecheurs. L'absorption se fait dans l'intestin moyen où les cellules épithéliales ne sont pas recouvertes de chitine.

Certains insecticides ont une toxicité d'autant plus élevée qu'ils sont plus dissociés, or le pH de l'intestin moyen est un des facteurs de cette dissociation ; il faut donc en tenir compte dans l'application des insecticides.

Par exemple, le fluorure de sodium, l'arsénite de sodium sont peu toxiques pour les chenilles dont le pH de l'intestin est compris entre 9,2 et 9,7, mais ces produits sont très efficaces sur le criquet migrateur dont le pH à 6,8 du tube digestif permet une meilleure dissociation de ces insecticides.

Une catégorie particulière d'insecticides d'ingestion sont les insecticides endothérapiques.
On appelle insecticide endothérapique, ou systémique, une substance qui a la propriété d'être absorbée par les végétaux et qui, transportée par la sève dans tous les organes, y subsiste assez longtemps et en quantité suffisante pour rendre ces végétaux toxiques pour les insectes et les acariens phytophages piqueurs ou broyeurs.

La première observation d'une substance endothérapique fut faite aux Etats-Unis où des entomologistes constatèrent que le blé cultivé dans des sols contenant du sélénium n'était pas attaqué par un puceron parasite.

Les principaux insecticides endothérapiques sont à base de fluor (comme le fluoroacétate de sodium) et surtout de phosphore (comme le schradan, déméton, endothion, diméfox).

Les premières recherches sur ce sujet ont été faites par l'Allemand SCHRADER à partir de 1936, mais ce n'est que récemment, que l'utilisation s'est développée ; en effet, l'indice de production était de 100 en 1968, seulement de 25 en 1964, et sera de 500 en 1975, car il semble qu'au point de vue économique ce type d'insecticide soit le plus intéressant.

Ces insecticides endothérapiques connaissent deux types d'utilisation :

- contre les insectes broyeurs et suceurs des végétaux ;
- et contre les insectes parasites du bétail.

Dans ce dernier cas surgit une difficulté : il s'agit de trouver un insecticide non toxique pour le bétail et qui, en outre, ne laisse pas dans les tissus, ou dans le lait, des résidus qui puissent être toxiques pour les consommateurs. Quelques succès ont été obtenus dans la lutte contre Hypoderma lineatum, dont la larve vit sous la peau des bovins, grâce à deux insecticides phosphorés connus sous les noms commerciaux de Ronnel* ou de Co-Ral*. Ces insecticides, administrés per os au début de leur utilisation, sont maintenant appliqués sur la peau sous forme d'une solution concentrée.

Les avantages de ce type d'insecticides sont certains: une faible quantité suffit car la pénétration se fait par tous les organes de la plante et l'effet toxique se manifeste même contre les parasites mineurs non atteints directement. Dans une certaine mesure les insectes prédateurs sont moins atteints que par un insecticide de contact. Cependant les résidus sont dans la plante entière et non limités aux parties exposées ; ces substances ne vont-elles pas avoir des incidences sur le métabolisme des plantes traitées et aboutir à des métabolites toxiques pour le consommateur ? Ne faudrait-il pas réserver l'emploi de ces insecticides aux cultures non alimentaires, aux forêts et aux plantes ornementales ?

## II.2. Le mode d'action

On peut distinguer des poisons physiques et chimiques.

a) Parmi les poisons physiques , on peut citer les poudres inertes qui agissent par leurs propriétés déshydratantes, et les huiles minérales qui, pénétrant par les trachées, obstruent les trachéoles et entraînent la mort par asphyxie.

b) Les poisons chimiques, qui modifient profondément les réactions vitales du métabolisme, nous retiendront plus longtemps.

### II.2.1. Lésions sur les différents organes :

- le sang : le DDT et l'arsénite de plomb provoquent chez le doryphore une polyglobulie, au contraire, l'arsenic abaisse le nombre des leucocytes de 35 000 à 7 000 par $mm^3$ chez la blatte.

- l'épihélium intestinal : le parathion et le DDT provoquent chez la chenille de Prodenia (fam. Noctuidae) la séparation de la couche musculaire et de la couche épithéliale ainsi que la destruction de la membrane basale.

- le protoplasme : toutes les cellules sont plus ou moins détruites par les insecticides fluorés, le fluor précipitant sous la forme d'un sel insoluble le calcium nécessaire à la rigidité cellulaire.
Les effets toxiques des insecticides chlorés seraient en rapport avec leur aptitude à libérer de l'acide chlorhydrique, qui provoque une destruction intense des tissus.
L'isomère β du HCH, peu toxique, est beaucoup plus stable que l'isomère δ
Il en est de même pour le OO' DDT moins actif et plus stable que le pp' DDT.
Mais seuls les composés très chlorés perdent facilement 1 ou 2 molécules d'acide chlorhydrique, et cette théorie ne peut expliquer complètement la grande activité des insecticides organiques chlorés.

- les muscles : le pyrèthre , le parathion, le toxaphène provoquent des altérations de la fibre musculaire avec perte de la striation.

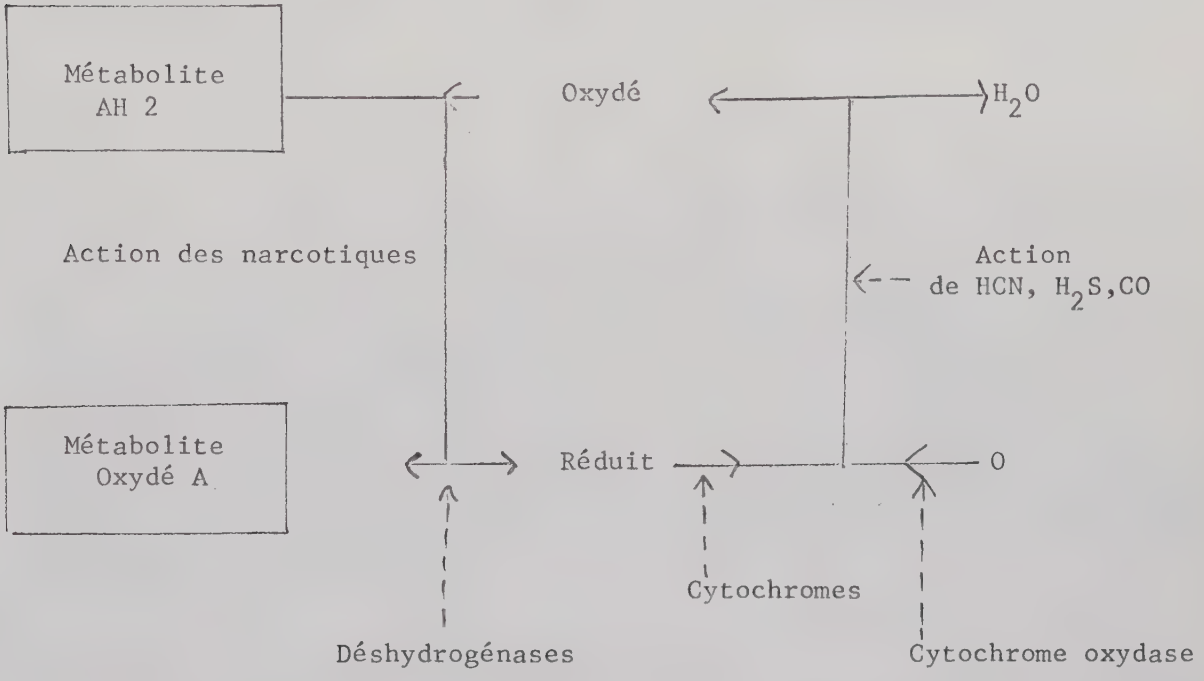
- le système nerveux : le pyrèthre provoque chez le criquet des lésions importantes du système nerveux central.
L'action du DDT sur le système nerveux central est controversée, par contre chez Prodenia, il entraîne l'apparition de cavités dans les ganglions de la chaîne nerveuse centrale.

- les tubes de Malpighi : le DDT provoque l'apparition de vacuoles dans le cytoplasme, une augmentation du diamètre des tubes et une altération profonde des noyaux.

### II.2.2. Action sur les fonctions métaboliques

Action sur la respiration : il semble que le mécanisme des oxydations cellulaires est fondamentalement le même chez les insectes et chez les autres êtres vivants. Des déshydrogénases, telles que les coenzymes

I et II s'emparent de 2 atomes d'hydrogène du corps à oxyder. Cet hydrogène est cédé à une série de cytochromes qui passent de la forme oxydée à la forme réduite. La cytochrome-oxydase ou ferment rouge de Warburg (inhibée par le cyanure, l'hydrogène sulfuré, l'oxyde de carbone) catalyse le transfert de l'hydrogène des cytochromes sur l'oxygène de l'air.
Le schéma suivant résume l'ensemble de ces phénomènes :




Les insecticides tels que l'acide cyanhydrique, le DNOC, agissent en bloquant la respiration au niveau de la cytochrome oxydase.

Des recherches ont été faites par HURST sur le mode d'action du DDT chez la larve de la mouche bleue Calliphora. Cet auteur a montré que dans la première phase le DDT a une action réversible semblable à celle des narcotiques.

La consommation d'oxygène baisse considérablement : pour une larve elle passe de 23,6 mm3/g/mn à 20° à 7 mm3 lorsqu'on fait agir le DDT pendant 2 heures à 36 °. L'injection de succinate rétablit la respiration normale alors que le lactate et le pyruvate de sodium sont à peu près inefficaces. Il y a donc vraisemblablement inhibition par le DDT de la succinodéshydrase qui intervient dans la série des transporteurs d'hydrogène en permettant la réaction :

$$\begin{array}{l} CH_2 - COOH \\ | \\ CH_2 - COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} HOOC - CH \\ \| \\ CH - COOH \end{array} + 2\,H$$

Acide succinique — Acide fumarique

Action sur le métabolisme des glucides :

Les insecticides à base de fluor inhibent une phosphatase acide, enzyme qui permet la phosphorylation du glucose, première étape de son métabolisme.

Les arsénicaux -dont l'arséniate de sodium - perturbent aussi ce métabolisme en inhibant une pyruvate-oxydase par fixation sur les groupements -SH de l'enzyme ; cette réaction a surtout lieu dans le cerveau.

Action sur la contraction musculaire :

Le chlordane a un effet dépresseur marqué, abaissant le tonus musculaire et provoquant des mouvements incoordonnés aux faibles doses; à fortes doses l'immobilisation est immédiate.

De très faibles doses de ryanodine provoquent chez la Blatte une paralysie flasque qui dure 48 heures pendant lesquelles l'insecte ne peut avoir que de faibles mouvements des appendices. Aucun changement ne peut être décelé dans le fonctionnement du nerf, donc la ryanodine doit agir sur le muscle. L'addition d'adénosine triphosphate (ATP, composé qui joue un grand rôle comme source d'énergie dans la contraction musculaire) provoque par contre une augmentation énorme de la puissance d'action de la ryanodine avec un accroissement de 1 800 % de la consommation d'oxygène. Ceci laisserai penser que la ryanodine pourrait agir en empoisonnant une partie du système énergétique du muscle.

Action sur le système nerveux :

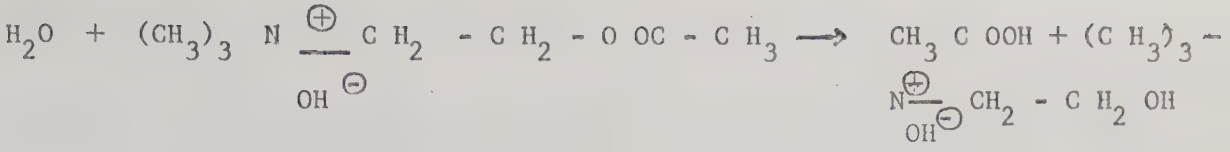
Le DDT agit sur le système nerveux périphérique ; chez la Blatte américaine il provoque des séries d'influx nerveux en réponse à une seule excitation, puis des influx nerveux spontanés. Les effets observés sont semblables à ceux qui se manifestent lors de l'absence de calcium dans le liquide de perfusion. Le DDT interfère à la surface du nerf avec les ions calcium dont on sait le rôle important dans la physiologie du nerf chez tous les animaux. La forte affinité pour le cholestérol a fait supposer qu'il agit sur cette substance dans la membrane lipidique de la cellule nerveuse, e réduit ainsi sa perméabilité au calcium et au magnésium.

O'BRIEN (1967), pense que le DDT pourrait former des complexes avec les constituants de la paroi des nerfs, ce qui favoriserait une perte de potassium suivie de troubles nerveux caractéristiques de l'intoxication.

Action anticholinestérasique.

Avant de parler de cette action sur les insectes, nous allons faire un rappel physiologique chez les vertébrés.

Les cellules nerveuses, ou neurones, entrent en contact les unes avec les autres au niveau d'articulations appelées synapses. La transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses se fait par la voie humorale grâce à la sécrétion par les neurones d'une substance : l'acétylcholine, qui excite les neurones suivants. L'acétylcholine est rapidement détruite par une enzyme, l'acétylcholinestérase, selon la réaction :



Acétylcholine — Choline

Chez les Insectes, l'existence d'acétylcholine dans le système nerveux est aujourd'hui incontestable, cette substance ayant été extraite du cerveau de plusieurs espèces. Mais l'hypothèse concernant le rôle de l'acétylcholine dans la transmission nerveuse a été confirmée chez la Blatte par l'expérience suivante : l'ésérine et la pilocarpine, alcaloïdes bien connus pour leurs propriétés inhibitrices de l'acétylcholinestérase sont stimulants du système nerveux sympathique des vertébrés et elles agissent aussi chez les Insectes où elles provoquent une grande excitation et l'apparition d'un tonus musculaire élevé. De plus, RAMADE (1965) a démontré par la voie histochimique que les activités cholinestérasiques pouvaient être inhibées par divers insecticides organo-phosphorés.

Dans le sang des Blattes traitées par certains organo-phosphorés comme le TEPP on décèle une augmentation importante de la teneur en acétylcholine avec un maximum au bout d'une demi-heure correspondant à la période d'excitation. Il semble que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (A ChE) soit due à une phosphorylation.

Composé inactif

D'autres insecticides organo-phosphorés comme le diazinon ou le dipterex n'ont qu'une faible action sur l'acétylcholinestérase ; l'intoxication semble être due dans ce cas à l'inhibition d'aliestérases (estérases hydrolysant les esters des acides aliphatiques) présentes également dans le cerveau.

Pour certains auteurs comme VAN ASPEREN (1958) l'inhibition des aliestérases par les organo-phosphorés serait le processus fondamental ; il l'a démontré en faisant agir sur la Mouche domestique le o,o-diméthyl-O-2,2 dichlorovinyl phosphate, insecticide qui est un toxique très puissant : sa dose léthale est inférieure à 0,1 mg/kg d'insecte. In vitro on estime qu'il suffit d'une molécule de cet insecticide par molécule d'enzyme pour obtenir 50 % d'inhibition de l'acétylcholinestérase et de l'aliestérase, mais in vivo, lors de la mort des Insectes, on constate que l'acétylcholinestérase est inhibibée seulement dans la proportion de 27 % contre 85 % pour l'aliestérase.

Pour le parathion et le fenthion l'inhibition de l'acétylcholinestérase est cependant le mode d'action essentiel comme l'a démontré RAMADE (1965).

## II.3. Relations entre la toxicité et la structure moléculaire

Quelques milliers de produits ont été étudiés en détail en ce qui concerne les modalités de leur pouvoir insecticide.

Cependant, le développement des recherches sur les insecticides serait plus rationnel et systématique, et les produits mieux adaptés à leur usage en raison d'une sélectivité accrue si l'on effectuait des études intégrales impliquant, en fait, l'établissement d'une relation entre la structure moléculaire, l'effet physiologique et le pouvoir insecticide. Pour que l'insecticide ait une action spécifique, il faudrait connaître les mécanismes chez l'insecte au niveau de la biologie moléculaire. Pour l'instant, seules quelques règles générales et cas d'espèce-peuvent être énoncés.

a) les meilleurs insecticides ont en général un poids moléculaire assez élevé compris entre 240 et 414 selon KENAGA (1966). Les insecticides ayant les poids moléculaires les plus bas agissent principalement par contact et ceux à poids moléculaire plus élevé par ingestion.

b) les bons insecticides contiennent seulement un ou deux cycles carbonés à l'exception de la roténone.

c) certaines substitutions augmentent considérablement la toxicité, le chlore étant particulièrement actif. Dans certains cas la toxicité semble proportionnelle au nombre d'atomes de chlore de la molécule. Ainsi 87 % des composés monochlorés sont insecticides, et 95 % des composés pentachlorés. Cette règle n'est cependant pas absolue.

Le soufre incorporé à certaines molécules augmente le pouvoir insecticide quand il forme un pont monosulfure R-S-R', mais diminue la toxicité s'il forme un pont disulfure R-S——S-R'.

Le radical nitro $-NO_2$ augmente la toxicité et rend très efficace des corps tels que le DNOC.

d) la toxicité de contact est réduite par l'addition de radicaux polaires hydrophiles comme -COOH ou -OH, et accrue par les groupements méthoxy et méthyl qui sont hydrophobes.

e) il semble également y avoir une relation entre les propriétés insecticides et le pouvoir rotatoire, la forme lévogyre étant beaucoup plus active que la forme dextrogyre qui souvent est presque inefficace. Ainsi la nicotine $\beta$ est la seule utilisable, l'isomère $\gamma$ du HCH donne les propriétés au mélange commercial constitué par tous les isomères.

f) on a pu montrer dans le cas des hydrocarbures polychlorés l'existence d'un rapport assez constant (variant de 0,24 à 0,36) entre la tension de vapeur de la dose léthale et la tension de vapeur à saturation.

Ces quelques données sont encore trop fragmentaires et le plus souvent empiriques et ne donnent que des indications partielles mais actuellement les recherches sont actives dans ce domaine ; on étudie en particulier l'effet des stéréoisoméries, de l'isomérie plane et également de l'introduction de divers groupes fonctionnels en position variable dans la molécule (O'BRIEN, 1968).

Car en effet se pose le sérieux problème de la résistance des insectes aux nouveaux insecticides après quelques mois d'utilisation.

L'affluence des insecticides ne s'explique pas seulement par la concurrence commerciale mais aussi par une situation difficile à résoudre sur le plan sanitaire et économique en ce qui concerne la lutte contre les insectes. Diverses organisations au niveau international étudient actuellement les aspects biochimiques, génétiques et biologiques de la résistance aux insecticides pour essayer de mieux les comprendre et de résoudre le problème. Aussi donnerons-nous une ampleur relative au chapitre traitant du phénomène de résistance.

## II.4. La résistance

On a dit (SAVEL 1958) que la "possibilité de s'adapter et de résister à l'agression toxique représente un phénomène universel, une faculté attachée à la matière vivante que l'on retrouve chez les êtres monocellulaires comme chez ceux très élevés en organisation".

### II.4.1. Historique

La résistance aux insecticides des arthopodes nuisibles n'est pas un phénomène récent et limité aux insecticides organiques, en effet, déjà en 1914, MELANDER signala la résistance du Pou de San José aux traitements polysulfurés appliqués dans l'état de New-York ; puis dans les années suivantes toujours en Amérique du Nord se révéla l'inefficacité progressive et inattendue de l'acide cyanhydrique contre certaines espèces de cochenilles de l'oranger puis un peu plus tard l'échec des traitements arsénicaux jusque là actifs contre le Carpocapse.

Ces résistances ne constituaient que des curiosités biologiques sans grand intérêt économique ou sanitaire, mais ce phénomène est devenu crucial après l'application du DDT. En quelques années, la plupart des espèces d'insectes capables de jouer un rôle en santé humaine ou en agronomie sont devenues résistantes telles que : Musca , Culex, Anopheles, Aedes, Pediculus, Pieris, Carpocapse, Blatella, Tetranychus...

### II.4.2. Incidence actuelle de la résistance

BUSVINE (1970) rapporte le tableau suivant indiquant une augmentation régulière de la résistance des parasites importants pour la santé publique et l'agriculture :

Evolution du nombre de cas signalés de résistance aux insecticides

| | 1946 | 1956 | 1958 | 1960 | 1969 |
|---|---|---|---|---|---|
| Parasites (Santé Publique) | 2 | 20 | 50 | 81 | 102 |
| Parasites agricoles et vétérinaires. | 8 | - | 52 | - | 228 |

On trouve dans ces cas signalés des incidents isolés et sans gravité, mêlés à des cas graves et étendus.

Les conséquences effectives de la résistance sont difficiles à évaluer ; quelques exemples vont nous permettre de mettre en évidence l'incidence possible de la résistance dans les domaines sanitaire et économique. Mc.CAULL (1969) rapporte qu'après une campagne de 4 ans de pulvérisation de DDT et de dieldrine dans la zone de Thiès au Sénégal pour l'éradication d'Anopheles gambiae, vecteur du paludisme, le taux d'incidence du parasite chez les enfants de moins de 14 ans est tombé de 22 % à 1 %. Un an plus tard, le taux est remonté à 16 % car la maladie a été transmise par d'autres moustiques, résistants aux insecticides.

Situation analogue dans la région de Para en Tanzanie : 6 mois après les pulvérisations, le taux d'incidence des parasites chez les enfants était de 7 % ; 7 mois plus tard, il atteignait 30 % chez les enfants de 2 à 9 ans.

La cause d'apparition du phénomène était, là aussi, l'apparition d'une nouvelle lignée d'A. gambiae. Cette nouvelle lignée met un certain temps à se développer après l'arrêt de la campagne, mais quand les vecteurs sont suffisamment nombreux, ils occasionnent une nouvelle épidémie : les habitants, n'étant plus exposés aux parasites depuis plusieurs mois, ont perdu leur immunité.

D'après un rapport de HAMON (1969) il semble que la résistance des anophèles aux insecticides soit presque toujours induite par l'application d'insecticides à visée phyto-sanitaire contaminant ultérieurement les gîtes larvaires des vecteurs. En Haute-Volta des campagnes de lutte contre les vecteurs du paludisme ou de l'onchocercose ont ainsi été compromises.

Il faudrait par conséquent éviter de poursuivre des opérations de traitement alors que la résistance du vecteur ou de l'insecte nuisible est notoire. Dans la plupart des cas, il est reconnu que l'arrêt des pulvérisations d'insecticides amène très vite le retour de la prédominance des souches sensibles.

Cette stratégie d'utilisation des insecticides n'est pas suffisante et l'application de méthodes sélectives serait indispensable.

La résistance survient surtout pour les insecticides organochlorés, mais des applications récentes massives d'organo-phosphorés en Amérique centrale ont entraîné la sélection d'une population d'Anophèles nettement tolérante au malathion ; il semble donc qu'il faille rester vigilant en matière de résistance des insectes aux organo-phosphorés et aux carbamates même si le développement de populations anophéliennes paraît limité lors d'essais au laboratoire.

L'évaluation des effet de la résistance dans les domaines agricole et vétérinaire a été examinée lors d'un symposium de la FAO réuni à Rome en Septembre 1969. Les conséquences les plus graves de la résistance provenaient des parasites les plus destructeurs pour les cultures principales de certaines régions : par exemple, l'anthonome du coton (Etats-Unis), Alabama argillacea (Proche-Orient), le foreur de la tige et la cicadelle du riz (Japon), les mirides du cacao (Afrique Occidentale), le carpocapse (Amérique du Nord Occidentale), les tiques des bovins et la lucilie des ovins (Australie), et la tordeuse de bourgeons de l'épicéa (Canada Oriental).

Le second groupe de parasites importants manifestant une résistance n'est pas spécifique à certaines régions. On y trouve des parasites des légumes (doryphores, teigne de la pomme de terre, puceron du pêcher...) des fruits (divers acariens, psylles du poirier) ; des céréales (ver du maïs et charançon de la luzerne), des parasites du coton, du tabac, des aliments stockés (petit ver de la farine et calandre). Bien que les cultures concernées ne soient pas toutes d'importance primordiale, les pertes entraînées par l'action des parasites peuvent être très considérables.

II.4.3. Mécanismes et facteurs de la résistance.

- Aspects biologiques :

La résistance primaire de certains insectes a pu être rapportée à des facteurs anatomiques comme l'épaisseur de la cuticule. En réalité, les observations ne permirent pas de conclure qu'une pénétration réduite était responsable du haut niveau de tolérance, car il existe rarement de grandes différences entre les souches résistantes et normales. Néanmoins, on a montré plus récemment qu'une pénétration réduite peut augmenter sensiblement la tolérance des mouches domestiques résistantes possédant aussi un système de désintoxication.

Une autre explication possible est que la disposition plus ou moins haute des poils sensoriels, ou sensilli, sur les appendices locomoteurs peut d'une certaine manière expliquer une action toxique plus rapide chez la mouche par rapport à la Blatte, ces formations étant en rapport avec une cellule nerveuse.

La modification du comportement peut être un autre facteur de résistance. Les cochenilles résistantes à l'acide cyanhydrique ferment leurs stigmates respiratoires dès le début de la fumigation et pendant 30 minutes, tandis que les cochenilles sensibles attendent pour fermer leurs stigmates et les ouvrent déjà au bout d'une minute.

En 1922, on avait constaté dans le Colorado, la résistance des larves de Carpocapse envers les traitements arsénicaux ; cela est dû au fait que les larves résistantes supportent mieux le jeûne ; toutes montrent une répulsion pour les végétaux traités mais les larves sensibles meurent en allant à la recherche de zones non taitées.

Autre modification du comportement, on s'est aperçu récemment que certains insecticides irritants inspiraient une répulsion aux moustiques et les incitaient à s'envoler ; ce fait a été trouvé chez Anopheles stephensi chez lequel, l'exposition à des dépôts de pyréthroïde synthétique détermine rapidement un comportement de fuite; il en résulte ainsi, l'exode d'une proportion notable de moustiques hors des locaux traités et par conséquent leur survivance. Par contre, ce comportement n'a pas été observé en cas d'exposition des moustiques à des dépôts de dieldrine, de lindane ou de carbamates et organo-phosphorés utilisés (HADAWAY et al.). Ce phénomène est important car la lutte contre les moustiques repose surtout sur l'application topique d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations et le plus actif ne pourra être réellement efficace que s'il n'est pas irritant.

- Facteurs métaboliques

Pour certains auteurs (LE ROUX et al.) la résistance relative des blattes aux organo-chlorés pourrait trouver son explication dans la nature des graisses de réserves puisque cette résistance semble croître avec l'insaturation des acides gras constitutifs. Cependant, ces auteurs notent que le stockage du DDT et des insecticides n'a pas nécessairement la valeur d'un mécanisme de protection et pour un même toxique, il n'y a pas de parallélisme d'une espèce à l'autre.

Chez des espèces peu sensibles aux organo-chlorés, ces substances se retrouvent intactes dans les fèces; le même phénomène se produit pour la roténone.

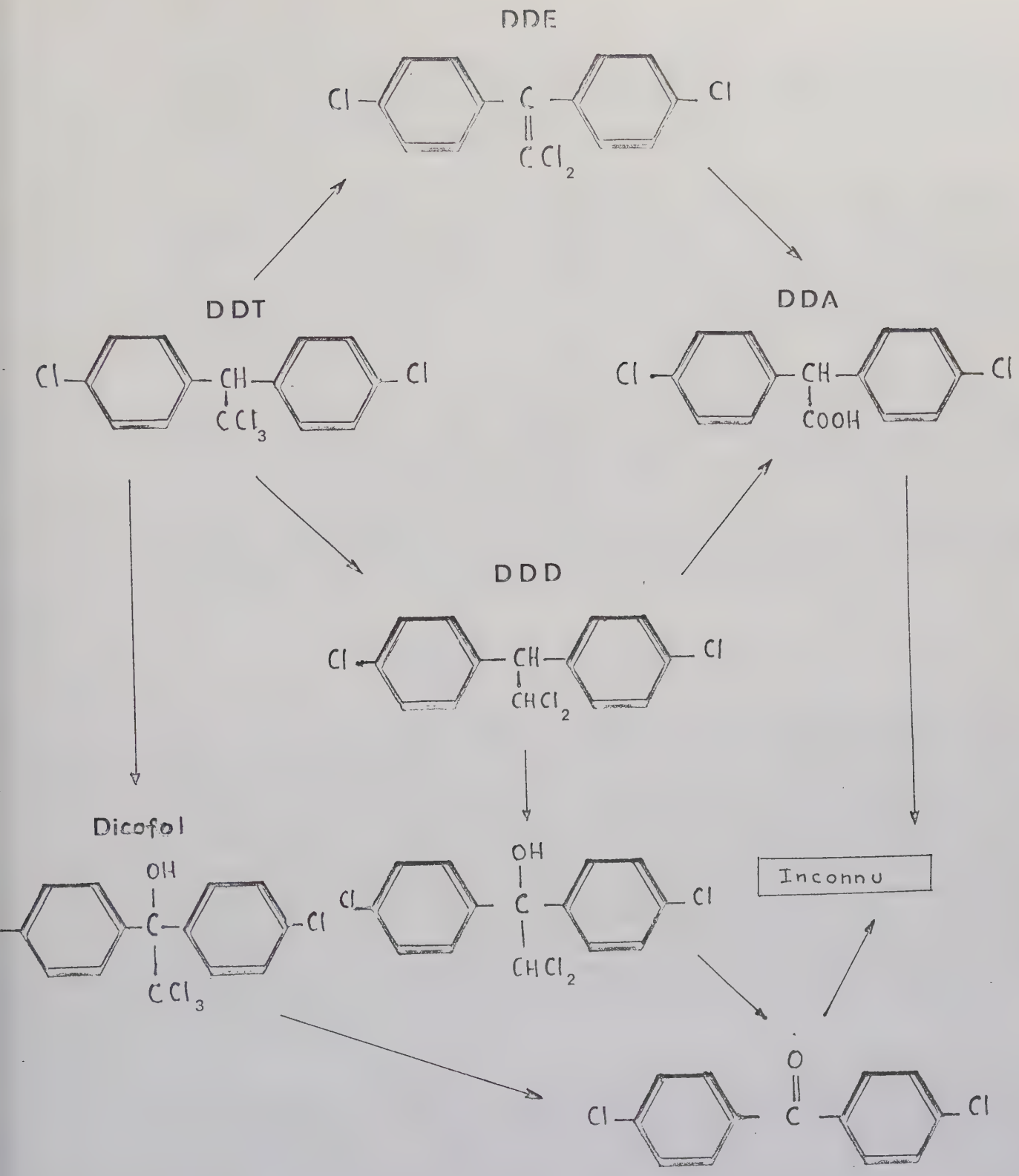
L'introduction de techniques évoluées a permis d'explorer avec plus de finesse le domaine biochimique des mécanismes de la résistance et des processus de désintoxication en particulier. La résistance est affectée par les différences moléculaires de composés analogues. Ainsi, la résistance au DDT, qui dépend de la déshydrochloration, ne devrait pas normalement s'étendre à des produits analogues partiellement ou complètement réfractaires à ce mode de décomposition. De même, la résistance au malathion peut dépendre d'une carboxy-estérase, cette résistance n'existerait pas chez d'autres composés organo-phosphorés sans radicaux carboxy.

La première explication biochimique de la résistance a été émise par STERNBURG et KEARNS en 1950. Ces auteurs ont découvert que chez les mouches sensibles, le DDT se retrouvait intact dans tous les organes alors que chez les mouches résistantes le DDT se transformait en DDE par déshydrochloration, métabolite qui n'est plus toxique pour l'insecte.

WINTERINGHAM et al., à la même époque, utilisèrent l'analogue dibromophénylé du DDT dont les 2 atomes de brome sont marqués ; après avoir fait ingérer ce produit par les mouches sensibles et les mouches résistantes ces auteurs parviennent à identifier par autoradiogramme les homologues bromés du DDT et DDE. Sur les radiogrammes on voit que chez les insectes sensibles le DDT se retrouve presque intégralement intact tandis qu'une forte proportion de dérivé éthylénique est retiré des tissus des insectes résistants. Cette déshydrohalogénation s'effectue grâce à des enzymes, mises en évidence chez les mouches résistantes, qui n'ont pu être retrouvées chez les mouches sensibles.

Cependant, des arguments ont été apportés contre cette conception enzymatique de la "DDT-résistance"; le plus important est que certains insectes résistants peuvent contenir, sans en souffrir, des doses de DDT très supérieures à celles qui sont mortelles pour un insecte normal.

On a montré par la suite (comme l'indique le schéma suivant) que les souches résistantes de mouches des fruits décomposent le dicofol par métabolisme oxydant, et c'est probablement un moyen de défense secondaire des mouches domestiques résistantes. Plus récemment, on a démontré la dégradation du produit en DDD chez le moustique Culex fatigans en Australie.




Voies métaboliques éventuelles pour le DDT

En ce qui concerne les organo-phosphorés, l'action de la carboxyestérase, qui est limitée aux analogues du malathion, est un important moyen de défense chez les variétés résistantes de Culex tarsalis, Chrysomia putoria, Tribolium castaneum et Musca domestica.

Un autre type de recherches est axé sur les enzymes dans les souches résistantes et normales d'arthropodes. On peut évaluer in vitro le pouvoir et les caractéristiques inhibitrices de l'enzyme antagoniste. Dans le cas de la résistance aux organo-phosphorés et aux carbamates, on peut étudier l'acétyl-cholinestérase présente, en même temps que les aliestérases qui peuvent jouer un rôle dans la résistance. Ce genre de recherche peut englober les niveaux d'inhibition, la spécificité du substrat, et aussi l'identification par électrophorèse des enzymes en présence.

Une autre explication possible, très différente, est que la résistance serait due à une diminution de la susceptibilité des processus biochimiques de l'arthropode aux insecticides. On soupçonne depuis longtemps que cette hypothèse est la cause de la résistance à la dieldrine bien que les preuves soient surtout indirectes.

Ces dernières années, ce type de résistance a été mis en évidence chez certaines souches d'acariens, de tiques des bovins et (semble-t-il) de lucilies des moutons, qui ont une acétycholinestérase modifiée, moins sensible aux composés organophosphorés que l'enzyme normale.

- Aspects génétiques de la résistance.

L'apparition d'individus résistants au sein d'une population jusque-là vulnérable amène deux constatations : la résistance survient dans les localités où la lutte insecticide est régulière, en utilisant la même substance contre le même prédateur ; le développement de cette résistance se fait progressivement et presque strictement sur le plan local. Donc, il semble bien que la succession de traitements chimiques intervienne comme un facteur de sélection à l'intérieur de chaque génération au sein de laquelle on assiste à l'augmentation progressive de la proportion de sujets résistants, sans que pour autant l'on puisse atteindre une résistance pour la population entière. Il s'en suivra dans une population une série d'états d'équilibre conditionnés d'une part par une pression de sélection produite par les traitements et d'autre part par une pression de mutation exercée par l'état hétérozygote de la population.

De très nombreuses observations sur les variations génétiques des populations de mouches domestiques ont été faites dans des fermes danoises par KEIDING. Elles ont montré la longue persistance des gènes de résistance dans les populations libres, même lorsque la pression de la sélection ne se fait plus sentir, à condition que cette dernière ait d'abord été suffisamment intense pour établir fermement la compatibilité du nouvel allèle avec le cadre génétique.

C'est en 1951 qu'a paru (Mary HARRISON, Angleterre) un premier rapport sur la transmission génétique de la résistance au DDT chez les mouches domestiques.

A cette époque, les données génétiques sûres concernant les insectes nuisibles étaient rares ; dans les années qui suivirent, les recherches montrèrent simplement que les mécanismes majeurs de résistance étaient

normalement transmis par des paires de gènes autosomiques simples et ces recherches déterminèrent si ces gènes étaient dominants ou récessifs. Il apparut ainsi que la résistance au DDT varie selon les souches, mais qu'elle est généralement récessive chez les moustiques (Anophélidés) ; la résistance à la dieldrine est presque toujours intermédiaire ; la résistance aux organophosphorés et aux carbamates est presque toujours dominante.

Récemment, de grand progrès ont suivi l'isolement des gènes associés à des caractères morphologiques chez les mouches domestiques et certains moustiques, si bien qu'on peut situer les gènes de la résistance dans certains groupes de liaisons particulières et même dans les chromosomes de la mouche domestique, d'après l'étude des translocations induites par les rayons X (WAGONER, 1967).

TSUKAMOTO en 1964 a clairement exposé le procédé expérimental et des travaux ultérieurs ont permis de situer les gènes de la résistance pour plusieurs insecticides. Les études ont porté principalement sur les mouches domestiques, pour des raisons à la fois de facilité (élevage aisé et rapide) et de diversité des types de résistance.

BUSVINE (1970) présente dans le tableau suivant les résultats des travaux de plusieurs chercheurs:

Emplacement des gènes de résistance aux insecticides chez Musca domestica.

| | | DDT | dieldrine | OP | Carbamates |
|---|---|---|---|---|---|
| Chromosomes | 2 | DDT -ase | - | a | R-carb. |
| | 3 | kdr=$R_2$=pen | - | R 2 | - |
| | 4 | - | R 4 | - | - |
| | 5 | R 3 | - | R 3 | R-carb. |

Dans un travail de 1968, TSUKAMOTO et al. étudient la résistance de la mouche domestique aux carbamates, ils utilisent la méthode de croisement en retour pour déterminer les groupes de liaison. Les expériences portent sur l'étude de la résistance pour deux carbamates : le Baygon et le Matacil, en présence et en absence du synergiste (pipéronyl butoxide) ; ces travaux ont porté sur la mouche vivante et sur le système enzymatique nicotinamide-adénine dinucléotide réduit ($NADPH_2$) extrait de l'abdomen des mouches. Chacune de ces comparaisons montra l'action du 5ème chromosome qui confère une haute résistance aux carbamates et une grande activité pour les oxidases mitochondriales impliquées dans l'hydroxylation des cycles et l'attaque des groupes N-méthyl et O-alkyl. Le 3ème chromosome vient en second comme

importance, tandis que le 2ème chromosome est aussi impliqué dans la résistance mais non dans l'activité enzymatique. Le pipéronyl butoxide minimise l'importance du 5ème chromosome dans la résistance au Baygon, en diminuant la vitesse de détoxification des lignées résistantes, ces réactions dd détoxification impliquant le système mitochondrial $NADPH_2$ contrôlé par les gènes du 5ème chromosome.

Ces travaux apportent un complément concernant l'importance du 3ème chromosome non mentionné dans le tableau de BUSVINE.

Puisque la résistance est déjà apparue dans la plupart des domaines majeurs d'utilisation d'insecticides organo-chlorés on peut s'attendre à une certaine diminution de la cadence à laquelle de nouvelles espèces d'insectes deviendront résistantes à ces insecticides. A l'avenir, les difficultés proviendront vraisemblablement du passage de la résistance à un groupe d'insecticides à la résistance multiple. Le déclin de l'efficacité des insecticides organo-chlorés obligera à obtenir beaucoup plus d'informations sur la spécificité, la performance et l'aptitude à provoquer la résistance de nombreux produits de remplacement organo-phosphorés ou carbamates.

Actuellement les recherches ne font pas apparaître de solution simple si ce n'est les possibilités d'ajouter des synergistes pour inhiber les enzymes de détoxification ; mais elles ont le mérite de montrer (OMS,1964) la multiplicité des mécanismes de résistance et de préciser les problèmes à résoudre.

On peut mentionner un des rares cas où la résistance à un insecticide est bénéfique et utilisé comme moyen de lutte biologique. Ce fait a été rapporté récemment par la revue"New-Scientist" en Australie, une mouche femelle du genre Lucilia résistante au dieldrine est chargée de ce produit ; on constate que lors des fréquents accouplements plus de cent mâles non résistants sont tués. Il semble cependant peu probable que cette méthode puisse être utilisée sur une grande échelle.

## III. DISTRIBUTION RESIDUELLE DES INSECTICIDES DANS LA NATURE

L'utilisation massive de tout produit organique pose le problème de son devenir. Il en est ainsi des insecticides et en particulier des organo-chlorés difficilement décomposés par les agents chimiques et biologiques : il a été estimé que les 2/3 du DDT employé persistent encore à la surface du globe et contaminent tous les milieux, aussi bién l'air, l'eau et le sol que les milieux intérieurs chez les animaux, dont l'homme .

### III.1. Facteurs qui agissent sur la dégradation et la disparition des insecticides.

Ces facteurs sont de nature physique, chimique et biologique. Parmi les facteurs physiques sont à prendre, notamment, en considération :

a) la tension de vapeur : il est évident que les insecticides seront d'autant plus persistants que leur tension de vapeur sera plus basse. A l'inverse, les produits très volatiles auront tendance à être éliminés rapidement.

b) la solubilité dans l'eau qui favorise l'élimination par la pluie.

c) la solubilité dans les lipides qui favorise la pénétration rapide à travers la peau et la rétention dans les végétaux à enclaves lipidiques. C'est ainsi que les insecticides organo-phosphorés (parathion; diazinon, diméthoate...) utilisés dans les traitements contre la Mouche de l'olive, Dacus oleae, peuvent se retrouver dans l'huile d'olive.

d) la solubilité dans les huiles essentielles, pouvant favoriser la rétention dans les poches à essence des agrumes en particulier

En ce qui concerne les facteurs chimiques, le plus important est la stabilité vis-à-vis des agents d'hydrolyse ou d'oxydation, photochimique ou non. Nous verrons dans un chapitre suivant la part prise par ces agents dans le métabolisme des insecticides.

Les esters phosphoriques ont tendance à s'hydrolyser, alors que les insecticides organo-halogénés, par ailleurs liposolubles et peu solubles dans l'eau, possèdent une très longue persistance en raison de leur stabilité.

Il faut également prendre en considération l'influence de certains adjuvants, tels que les agents adhésifs souvent associés aux insecticides dans les formulations délivrées aux agriculteurs.

Parmi les facteurs biologiques, la nature des végétaux traités peut avoir une grande influence ; un exemple spectaculaire est celui des artichauts dont les bractées imbriquées favorisent la rétention des insecticides.

Les conditions climatiques influent beaucoup sur la disparition de ces substances. L'absence de pluie n'est pas pour favoriser l'élimination des films d'insecticides déposés sur les végétaux ; il existe ainsi un véritable péril en zone sèche dû aussi au fait que la microflore très réduite ne peut métaboliser ces produits toxiques qui s'accumulent dans le sol d'où ils pourront être réabsorbés par les racines des végétaux si ces insecticides sont systémiques.

Un autre facteur biologique qui joue un grand rôle est la dégradation microbienne dans le sol ; en effet, la microflore tellurique constitue le plus souvent le principal, sinon l'unique, moyen de libérer un sol des produits chimiques avec lesquels il a été traité. Si l'insecticide peut être utilisé comme aliment ou source d'énergie, il disparaît du sol plus ou moins rapidement selon le composé, le mode d'application, le taux et le degré d'absorption, la vitesse de croissance de l'espèce active (ALEXANDER, 1969

Les insecticides organo-chlorés, par exemple , ne sont pas métabolisés de façon notable par les micro-organismes du sol, ce qui se traduit par leur persistance. Le parathion, très rapidement métabolisé dans les tissus des organismes supérieurs et dans la panse des ruminants peut, dans certaines conditions, subsister pendant des années après son introduction dans le sol.

Mais le plus souvent, c'est le mode d'action des insecticides qui exerce une influence prépondérante sur leur persistance. Les insecticides endothérapiques, comme le déméton, le déméton-méthyle que nous avons vu antérieurement sont distribués par la sève dans toutes les parties de la plante et il est facile de concevoir que ces produits auront une plus grande tendance à persister.

Un autre facteur biologique est l'influence que peuvent exercer les systèmes enzymatiques des végétaux sur les insecticides qui y sont appliqués et la possibilité de réaction des insecticides avec les constituants végétaux ou les denrées traitées.

Pour comprendre le mécanisme de l'élimination des résidus de pesticides, de leur toxicité sélective, de leur résistance, de leurs interactions et de leur synergie, il faut connaître les processus métaboliques auxquels ils sont soumis, car du point de vue toxicologique il faut tenir compte de la somme des produits de transformation et de plus, il peut apparaître des toxicités de nature différente de celle du produit initial.

## III.2. Le métabolisme des insecticides

Nous étudierons le métabolisme des groupes principaux d'insecticides organiques : les organo-chlorés, les organo-phosphorés et les carbamates.

### III.2.1. Métabolisme des organo-chlorés

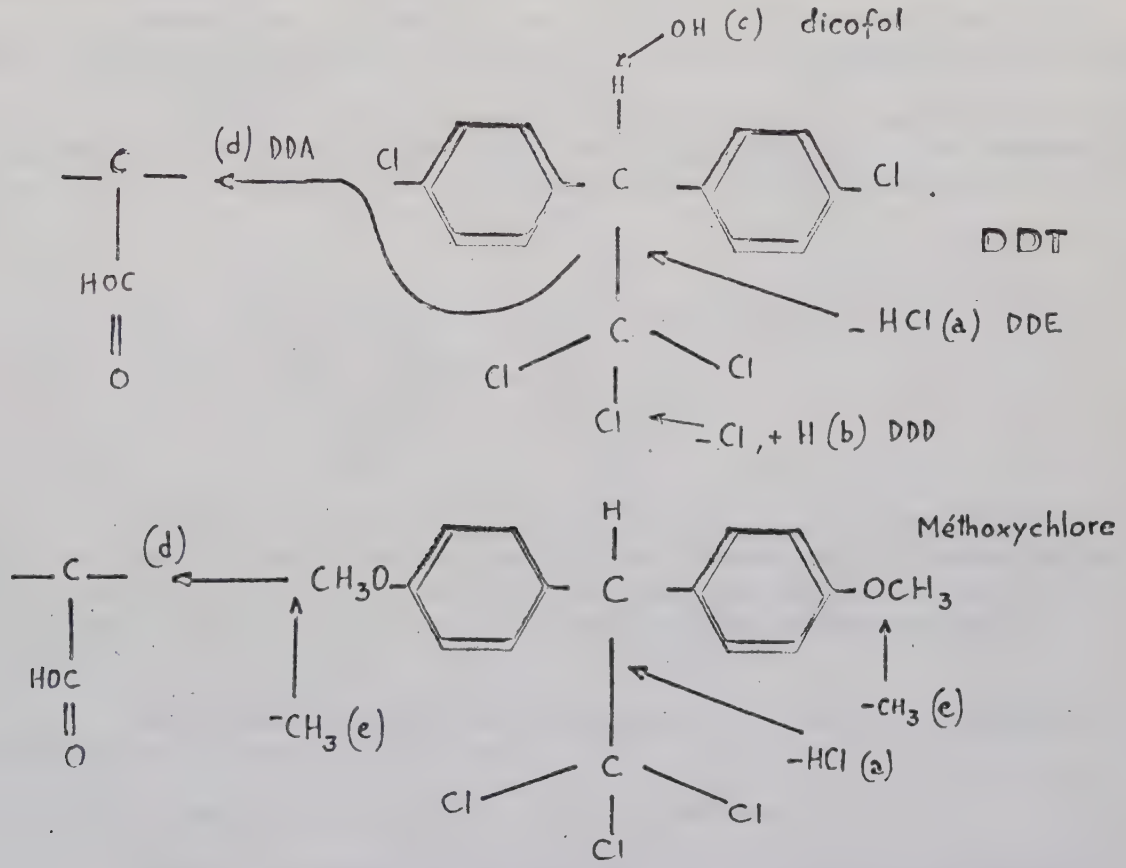
Le groupe chimique des insecticides organo-chlorés contient des

composés qui présentent de grandes différences dans leur métabolisme et leur persistance, et dont les données disponibles concernant ce métabolisme sont selon les cas très abondantes ou rares. La plupart de ces composés, et quelques uns de leurs métabolites faiblement solubles dans l'eau sont emmagasinés dans les tissus adipeux et, avec des degrés variables, excrétés dans les fèces. Chez les mammifères, les métabolites hydrophiles sont excrété dans les urines ; en général, l'attaque métabolique de ces composés se produi dans le foie et dans les graisses. Chez l'insecte elle a lieu dans la cuticul ou les graisses.

Les caractéristiques du métabolisme jouent un rôle majeur dans le développement des lignées d'insectes résistantes ou tolérantes.

. DDT et méthoxychlore.

Comme il est montré dans le schéma suivant, le DDT et le méthoxychlore subissent une déhydrochloration (a) dans le groupe trichloroéthane formant ainsi une liaison éthylène et donnant le DDE* dépourvu de propriétés insecticides.




Le DDT peut aussi subir une déchloration réductrice sur le groupe trichlorométhyl pour former le DDD** et une hydroxylation (c) sur le carbone tertiaire pour former un alcool, le dicofol, qui quelquefois se transforme en dichlorobenzophénone.

---

* DDE: dichloro -1,1 chlorophényl -2,2 éthylène

** DDD: ou TDE: dichloro -1,1 chlorophényl -2,2 éthane.

Chez les mammifères, le DDT et le méthoxychlore subissent une série de réactions (d) impliquant déchloration, déhydrochloration et réduction suivies par une hydratation et une oxydation pour former l'acide acétique bisubstitué tel que le DDA*. En plus, le méthoxychlore subit une o-déméthylation, réaction qui probablement contribue à sa faible toxicité pour les mammifères.

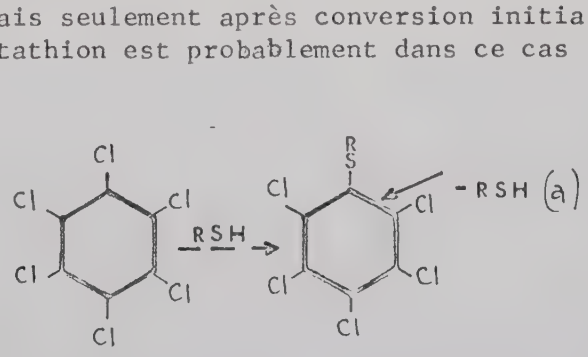
Chez beaucoup d'espèces d'insectes, le principal métabolite final du DDT est le DDE mais chez d'autres, telles les mouches des fruits, c'est le dicofol ; chez d'autres encore sont formés des composés polaires non identifiés. Le métabolisme du DDD suit en général la voie du DDT. DDA et DDE sont les principaux métabolites du DDT excrétés chez les mammifères avec un peu de DDD (précurseur du DDA) et quelques métabolites hydrophiles non identifiés. La déchloration réductrice est apparemment catalysée par les porphyrines réduites.

Il est intéressant de noter que l'o,p' DDT, impureté du DDT commercial est converti chez le rat en p, p' -DDT.

Somme toute, le métabolisme du DDT et du méthoxychlore est varié, complexe et incomplètement élucidé, du moins chez certains organismes.

. Lindane.

Le lindane (HCH) se dégrade rapidement chez la mouche domestique et les mammifères mais seulement après conversion initiale en un composé dérivé soufré. Le glutathion est probablement dans ce cas le donneur de soufre.




Ce composé soufré se scinde (a) formant un pentachlorocyclohexène, ou bien, il semble se dégrader en les 6 isomères de l'acide dichlorophényl mercapturique. Le pentachlorocyclohexène se métabolise ensuite en tétra et trichlorobenzène et pour finir en trichlorophénols conjugués. Un métabolite hydrophile non identifié se forme aussi.

Les plantes métabolisent apparemment le lindane en pentachlorocyclohexène par la même voie générale.

. Composés chlorés de la série norbornène.

Jusqu'à récemment, la forme époxy des cyclodiènes chlorés était considérée comme stable dans les systèmes métaboliques. Cependant, comme il est montré ci-dessous, ces composés eux-aussi subissent dans une certaine mesure une biodégradation impliquant l'hydroxylation, la déchloration et l'oxydation.

Tandis que certains métabolites sont identifiés, un grand nombre reste inconnu, la plupart étant hydrophiles.

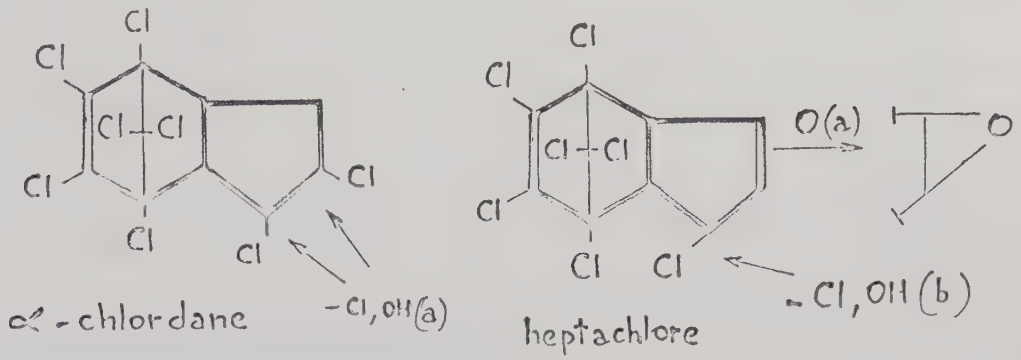
L'$\alpha$-chlordane se transforme (a) chez les mammifères et les insectes en un dérivé hydroxylé impliquant le remplacement d'un ou des deux chlores dans un des cycles.

Dans toutes les espèces l'heptachlore est rapidement converti (a) en un époxyde également toxique, mis en réserve sans délai dans les

---

* DDA : acide bis(p-chlorophényl) acétique

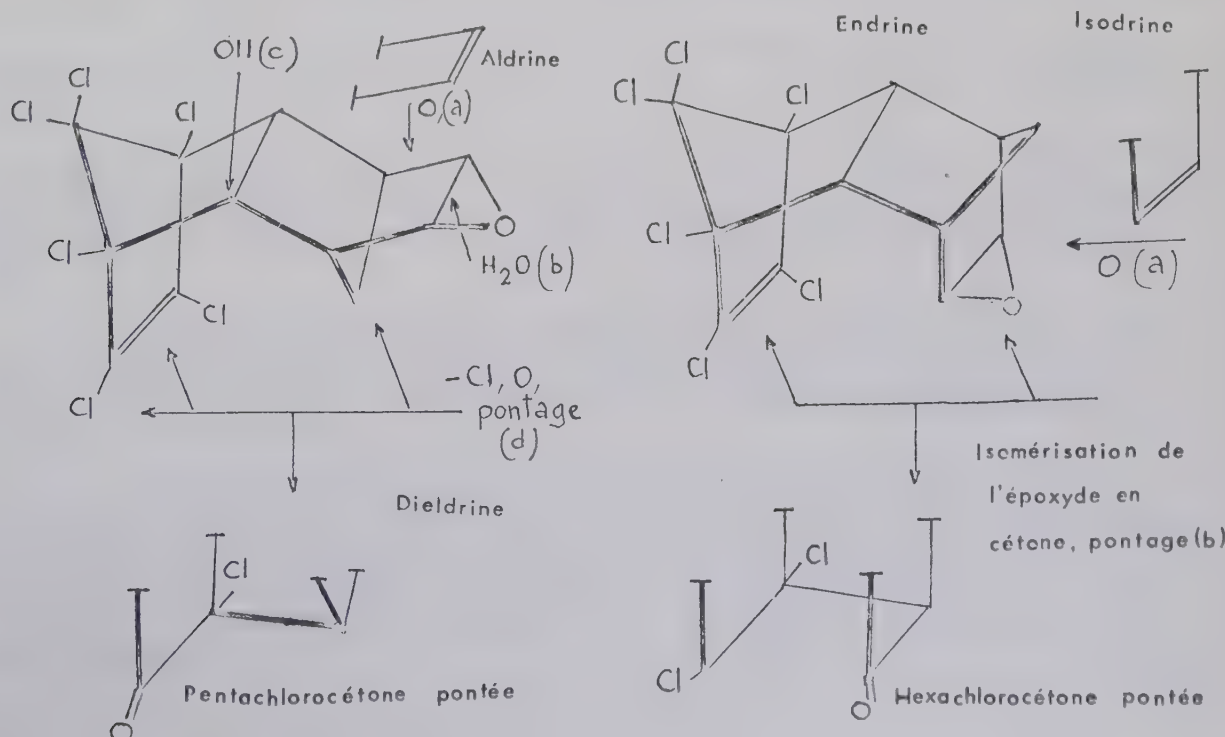
tissus adipeux. Chez certains mammifères, l'époxyde est dégradé lentement (b) en un dérivé monohydroxylé par substitution d'un chlore.




L'aldrine et l'isodrine sont rapidement transformés en époxyde par tous les organismes pour former respectivement le dieldrine et l'endrine ; à cet égard, la biodégradation de l'aldrine et de l'isodrine est semblable à celle de l'heptachlore.

Chez les insectes et les mammifères, le dieldrine subit (b) l'ouverture du chaînon époxy pour produire un des isomères optiques de la trans-dihydroxy-6,7-dihydro-6,7 aldrine ; il subit également une hydroxylation (c), probablement à la jonction des deux cycles norbornane pour former un alcool ; puis est déchloré et oxydé (d) pour donner la cétone pontée pentachlorée. Par modifications semblables l'endrine est isomérisé chez les plantes pour former la cétone pontée hexachlorée.

Une autre voie métabolique du dieldrine et de l'aldrine est la transformation photochimique observée pour la première fois en 1961 par MITCHELL sur du papier filtre imprégné d'insecticide et exposé à un rayonnement ultra-violet. En 1963 ROBURN observa le même phénomène sur des plantes traitées par le dieldrine et exposées au soleil ; le dérivé obtenu est un composé pentachloré quatre fois plus toxique pour la souris que le dieldrine (HENDERSON et CROSBY, 1966).



Le dieldrine et l'endrine sont emmagasinés dans le tissu adipeux où ils produisent plusieurs métabolites hydrophiles non identifiés.

Le toxaphène est métabolisé rapidement par une voie inconnue en un produit non toxique restant à identifier. Puisque la substance technique est un mélange complexe de composés très voisins, l'étude du métabolisme est très difficile. Des doses excessives de toxaphène peuvent cependant être emmagasinées dans le tissu adipeux.

En résumé, si certaines voies métaboliques des composés de la série norbornène restent inconnues, spécialement chez les plantes, les études dans ce domaine progressent.

III.2.2. Métabolisme des organo-phosphorés.

Par rapport à certains des groupes d'insecticides chimiques, beaucoup de renseignements existent en ce qui concerne le métabolisme des composés organo-phosphorés chez les mammifères, les insectes et les plantes.

Les voies métaboliques et les résidus finaux de ces composés sont presque tous connus. Cette situation favorable est due pour une grande part à l'important développement de la chimie des O-P durant la période de la 2ème guerre mondiale et à la disponibilité précoce des insecticides chimiques marqués en P 32. Les composés organo-phosphorés sont un peu particuliers car certains d'entre eux peuvent être activés ou détoxifiés au cours de leur métabolisme chez un certain nombre d'organismes. Pratiquement, tous sont naturellement ou le deviennent lors du métabolisme, des inhibiteurs des estérases, y compris l'acétylcholinestérase. La plupart d'entre eux sont rapidement attaqués par les systèmes enzymatiques présents chez les mammifères, les plantes, les insectes, spécialement par ceux qui favorisent les réactions d'hydrolyse ou qui remplacent le soufre thiono par de l'oxygène.

Les organo-phosphorés peuvent être transformés dans la plante ou l'animal par hydrolyse, oxydation, réduction et isomérisation ; hydrolyse et oxydation étant les processus essentiels :

- l'hydrolyse de la liaison pyrophosphate conduit en général à une levée de la toxicité, les produits formés n'inhibent plus la cholinestérase.

Ces composés restent peu de temps dans l'organisme ; ils sont rapidement conjugués et éliminés par l'urine, mais on retrouve le P 32 des insecticides marqués dans les lipides et les os; ce qui montre que la dégradation va plus loin et que le phosphore peut être utilisé par l'organisme.

Pour beaucoup d'esters phosphoriques se produit un clivage qui sépare un résidu alkoxy ; on aboutit alors aux dérivés désalkyl, très peu toxiques, vite éliminés. Ces produits sont peu connus car instables, donc difficiles à préparer.

Lors de la séparation d'un résidu acide du phosphore sont libérés des phénols, des hétérocycles avec OH aromatique, des acides alcools, et lors de la dissociation d'une liaison P-S-C, des composés mercapto. Ces produits sont conjugués dans certaines conditions d'acidité et dans ce cas éliminés rapidement par l'animal ; dans les plantes, ils sont conservés plus longtemps.

Les composés conjugués sont difficilement accessibles à l'analyse : on ne sait s'il faut les considérer comme résidus ou comme substances inoffensives, car on suspecte qu'ils puissent être dégradés dans l'organisme en donnant lieu à une activité anticholinestérasique (BULL et LINDQUIST, 1964). Les phénols libres sont vite éliminés par l'animal, on les retrouve en très faible quantité dans les plantes.

Le clivage de certains insecticides peut se faire par voie non hydrolytique au niveau de la liaison P-O-C, donnant des oléfines non toxiques.

Le malathion, le diméthoate, le phosphamidon, le mevinphos peuvent être clivés hydrolytiquement à deux niveaux : sur la liaison ester phosphorique P-O et sur le groupe carbonyle par l'action respective de phosphatases et de carboxyestérases, mais cette détoxification est annulée par des processus d'oxydation très toxiques.

- l'oxydation conduit à une toxicité accrue. Mais en même temps augmente la solubilité dans l'eau et baisse la stabilité pour le clivage hydrolytique, ce qui peut accélérer l'élimination chez les animaux à sang chaud. Un processus important est le remplacement d'un soufre thiono $>P-$ sur le phosphore par un atome d'oxygène, processus qui peut se produire dans les quatre groupes d'organo-phosphorés suivants :

. phosphorothionate

. phosphorothiolothionate

. phosphonothionate

. phosphonothiolothionate.

Les "oxons" ainsi produits sont très instables, donc difficiles à mesurer. Cette oxydation conduisant à des oxons peut être obtenue par effet thermique ou par photolyse, c'est-à-dire irradiation par des rayons ultra-violets ; donc même si ces oxons sont très instables, des conditions climatiques particulières permettent au phénomène de se produire constamment et d'entraîner ainsi la présence permanente de produits très toxiques.

Une autre réaction importante est la formation de sulfoxydes et de sulfones à partir de thioéthers. Ces produits d'oxydation sont toxiques ; bien qu'ayant une très courte durée d'action, ils pénètrent mieux dans les plantes et se répartissent plus facilement chez les animaux.

- la réduction a un rôle secondaire, elle transforme sous anaérobiose les groupes nitro en groupes amino dans l'estomac des ruminants ou dans les sols peu aérés.

- l'isomérisation des thionophosphates en thiolphosphates accroît l'activité anticholinestérasique mais ces composés, encore plus instables que les oxons, sont difficilement mis en évidence.

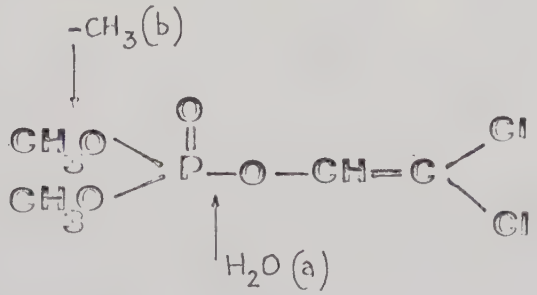
Nous allons voir un peu plus en détail le métabolisme de quelques insecticides organo-phosphorés pris dans les principaux groupes.

. Les phosphates et les phosphonates.

Les phosphates vinyl substitués diffèrent dans leur stabilité

vis-à-vis de l'hydrolyse depuis ceux très instables comme le dichlorvos (Vapona*) jusqu'aux très stables comme le dicrotophos (Carbicron*, Bidrin*)

Chez le rat, le dichlorvos est rapidement hydrolysé (a) pour donner le dichloroacétaldéhyde qui est excrété sous forme de dichloroéthanol glycuroconjugué, en même temps que de l'acide phosphorique, résultat d'une O-déméthylation (b) et d'une hydrolyse simultanées.

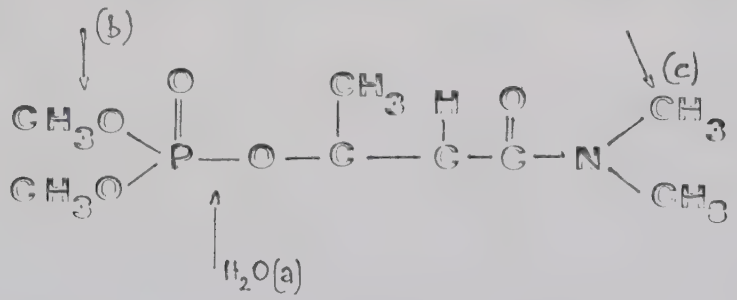



Dichlorvos

Il est possible qu'une transméthylation ait lieu avec le glutathion réduit. Quand le carbone en $\alpha$ est marqué, 16 % de la radioactivité sont récupérés dans le $CO_2$ respiratoire. Tous les métabolites sont moins toxiques que le dichlorvos.

Le trichlorfon n'est pas un anticholinestérasique fort ; on attribue son effet au dichlorvos qui apparaît à la suite d'un réarrangement avec déhydrochloration.

L'analogue le plus stable, le dicrotophos, est attaqué, chez les plantes, les insectes et les mammifères par hydrolyse (a) et O-déméthylation (b) pour donner des dérivés de l'acide phosphorique.




Dicrotophos

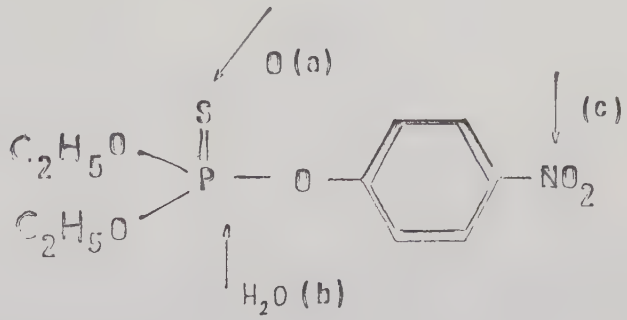
Des métabolites intermédiaires proviennent de l'hydroxylation (c) et de la N-déméthylation, donnant le des-N-méthyl dicrotophos ou Azodrin* puis le N-hydroxyméthyl Azodrin, et finalement le dicrotophos amide.

. Les phosphorothionates et les phosphonothionates.

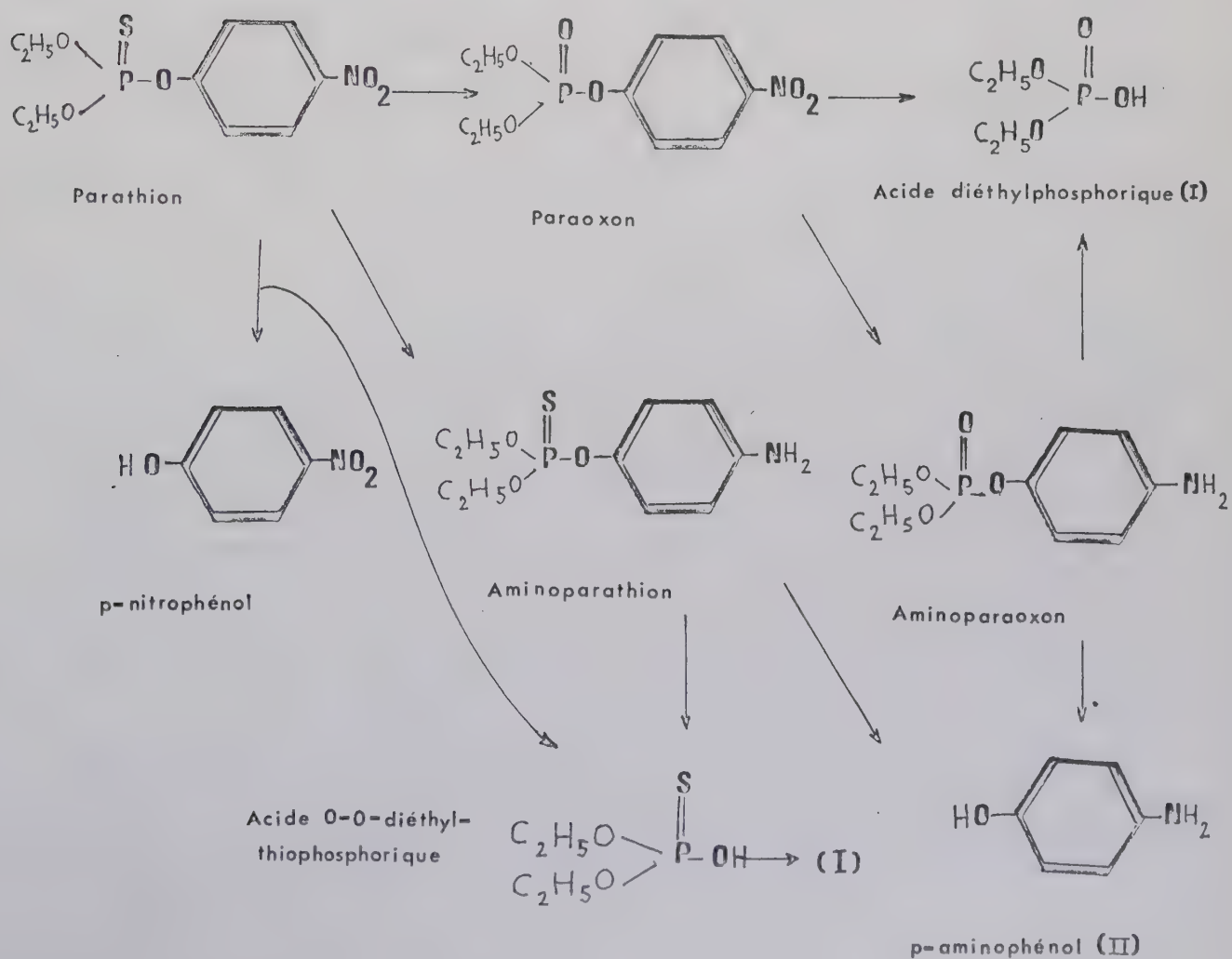
Les composés thionophosphorés sont plus stables vis-à-vis des estérases que les phosphates correspondants ; ainsi il est plus probable qu'ils soient attaqués par un mécanisme différent de l'action estérasique. Tous ces composés subissent l'oxydation du groupe thiono, réaction fondamentale dans le cours de leur conversion en agents anticholinestérasiques, mais le rendement de la conversion est généralement bas. Ils sont également clivés à divers taux, au niveau de presque tous les types de groupe ester ou amide

présents dans leurs structures. Chaque dérivé de l'acide thiophosphorique libéré est oxydé en l'analogue phosphate et dégradé fréquemment en ion phosphate minéral. On ne considère ici que les principaux sites des premières réactions de dégradation.

Le parathion

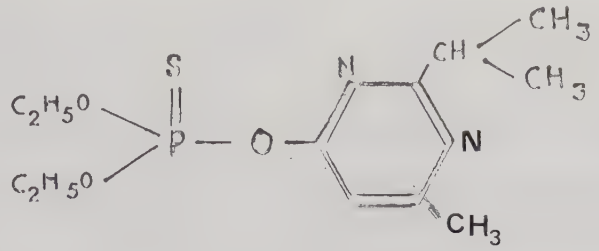



est oxydé en paraoxon (a) avec apparemment une hydrolyse (b) simultanée du phosphorothionate qui donne le para-nitrophénol et l'acide 0,0-diéthyl-thiophosphorique. Le suc gastrique des ruminants conduit à une réduction du groupe nitro en un dérivé aminé non toxique. Le métabolisme se fait par des voies similaires pour le méthyl-parathion.



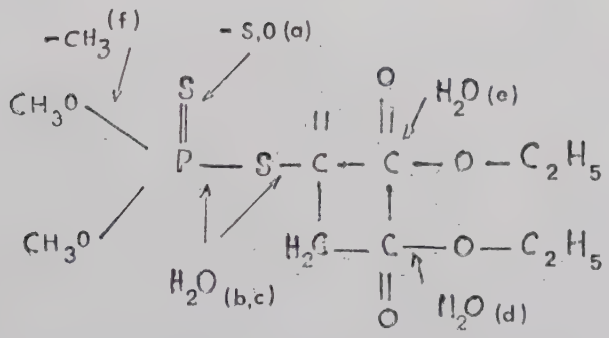
Le diazinon est in vitro un inhibiteur faible de la cholinestérase alors qu'il est fort in vivo, par formation de diazioxon.

Diazinon

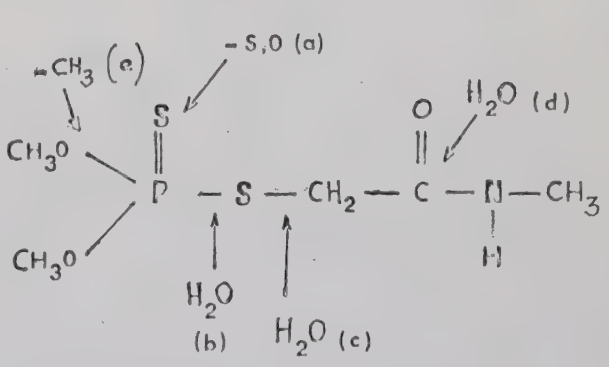


Les groupes ester du malathion et du diméthoate, et le groupe amide du diméthoate sont clivés dans des réactions qui varient suivant l'organisme et qui contribuent à donner à ces composés une toxicité sélective. Il est intéressant de noter que ces composés ont leur toxicité modifiée par d'autres organo-phosphorés "potentialisateurs" provoquant un équilibre dans les voies métaboliques respectives par une inhibition sélective de certaines hydrolyses.

Malathion



Diméthoate



La toxicité du malathion pour les animaux supérieurs et l'homme est considérablement inférieure à celle qu'il manifeste chez les insectes. En effet, le malaoxon formé d'abord, et qui constitue la forme active du toxique, s'hydrolyse rapidement au niveau du foie des mammifères, en divers métabolites considérablement moins toxiques. L'hydrolyse se fait sur les fonctions ester carboxylique (d et e) donnant un ou deux groupes acide carboxylique. La saponification du groupement ester phosphorique conduit à des acides mono-et diéthylphosphorique et leurs dérivés thio et dithio qui peuvent s'accumuler en grande quantité chez l'animal. Par le départ d'un groupe méthoxy lié au phosphore on aboutit au desméthylmalathion. La décarboxylation, de même, ne donne lieu qu'à des composés sans effet toxique.

Pour le diméthoate, la dégradation s'effectue au niveau de la liaison P-S (b) et du groupe carbonyle (d). Comme produit d'hydrolyse on trouve : les acides mono- et diméthylphosphorique, leur dérivé mono- et disoufré, ainsi que le déméthyldiméthoate. Chez les mammifères et particulièrement chez les plantes, se forme l'oxon du diméthoate, fort anticholinestérasique ; ce produit persiste longtemps et en assez forte concentration dans les plantes.

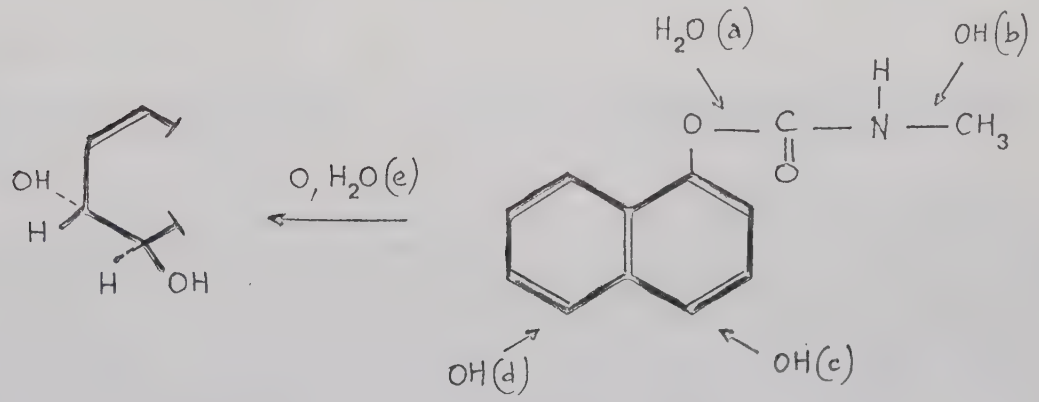
III.2.3. Métabolisme des méthyl et diméthylcarbamates

Bien que les carbamates soient aussi des anticholinestérasiques, leur métabolisme est sensiblement différent de celui des esters de l'acide phosphorique ; ceci peut s'expliquer par le fait que les groupes méthyl et diméthylcarbamoyl sont étonnamment résistants à l'hydrolyse chez les êtres vivants.

En pratique, les méthylcarbamates sont des insecticides plus actifs, bien que les diméthyl carbamates soient encore plus stables,

L'attaque métabolique consiste principalement en hydroxylation et oxydation suivie de la conjugaison des produits d'hydroxylation. De même que les organo-phosphates peuvent provoquer la phosphorylation des protéines de certains tissus chez les mammifères, une carbamoylation peut avoir lieu en présence de carbamates.

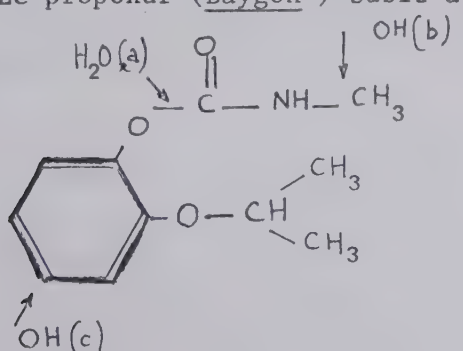
. Le carbaryl est transformé chez les plantes , les mouches




domestiques et les rats en quatre métabolites résultant de l'hydroxylation du groupe N-méthyl (b) et du noyau (c et d), et de l'époxydation suivie d'un clivage époxy du noyau phénol ; chacun de ces produits d'oxydation est ultérieurement conjugué. Ces produits conjugués sont excrétés chez les mammifères sous forme de sulfates et de glucuronides, mais ils persistent chez les plantes sous forme de glucosides.

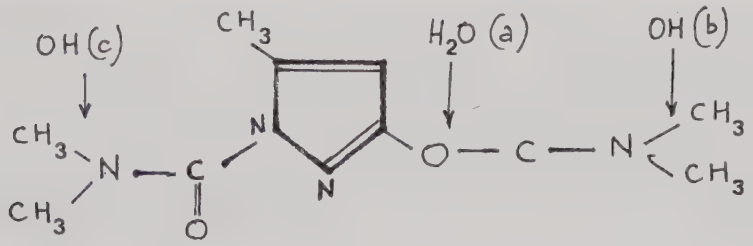
Un certain degré d'hydrolyse (a) a lieu chez les plantes et les rats, et l' $\alpha$ -naphtol libéré subit une dégradation rapide. Par contre le carbaryl appliqué aux colliers de chien ne libère pas d' $\alpha$ -naphtol et ne subit pas d'hydroxylation.

. Le propoxur (Baygon*) subit aussi une hydroxylation du



groupe N-méthyl, du noyau (c) et du groupe iso-propoxy, la dernière attaque provoque la formation d'acétone par O-dépropylation. Ici encore, l'hydrolyse est une voie mineure et la conjugaison des produits initiaux de l'hydroxylation survient rapidement.

Le diméthilan (Dimétilan*) subit une N-méthylhydroxylation.




(b et c) en phases successives et finalement une déméthylation ; le degré de l'hydrolyse (a) dépend de l'organisme ou du système impliqué.

Comme pour d'autres carbamates la dégradation du dimétilan donne des composés conjugués clivables par la $\beta$ -glucosidase (KUHR et CASIDA, 1967). Ces glucosides qui comprennent des conjugués de disaccharides aussi bien que de monosaccharides, persistent dans la plante durant de longues périodes et peuvent servir de précurseur de composés potentiellement toxiques : le radical aglycone peut être libéré par l'action de la glucosidase chez l'animal ingérant des plantes traitées (CASIDA, 1963).

Chaque insecticide fait actuellement l'objet de recherches approfondies concernant son métabolisme pour étudier les systèmes enzymatiques capables de produire les réactions, surtout d'oxydation, qui surviennent chez les organismes atteints par les insecticides. Ces études conduiront à la biochimie comparative des mécanismes de détoxification entre les différents groupes d'organismes.

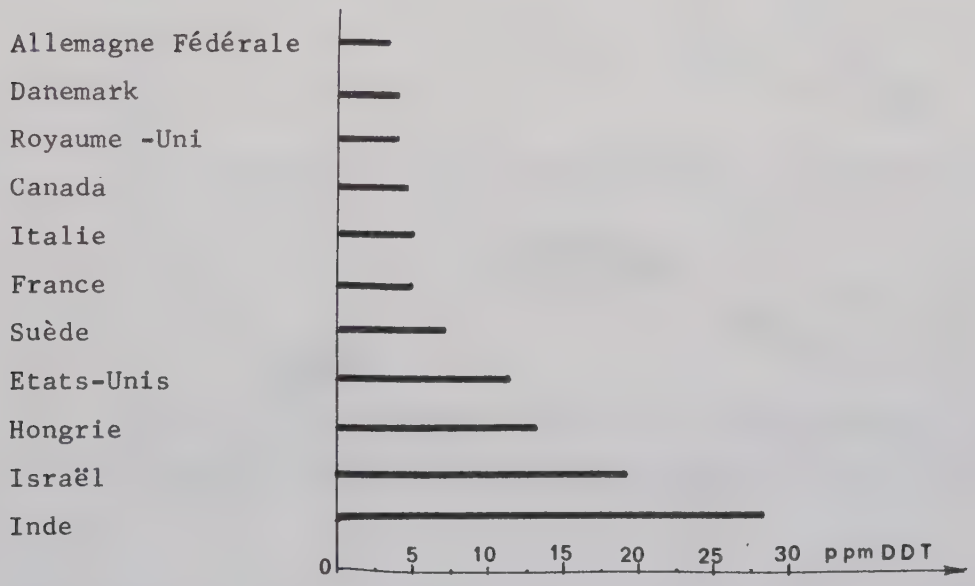
Notre but n'était pas seulement d'exposer des données concernant ce problème mais de plutôt de présenter quelques exemples de chaînes métaboliques des insecticides chez les mammifères, les insectes et les végétaux, de mettre en relief les problèmes soulevés par les résidus et d'évaluer la portée du phénomène de tolérance.

On pourra consulter, en vue d'informations complémentaires, les travaux des auteurs suivants : O'BRIEN (1960), SOTO et DEICHMANN (1967), O'BRIEN (1967), MOELLHOFF (1968), LYKKEN et CASIDA (1969), MENZIE (1969), NEUMEYER, GIBBONS et TRASK (1969).

III.3. Accumulation sélective dans certains organes et organismes.

De nombreuses substances possèdent des propriétés cumulatives, c'est-à-dire sont susceptibles d'être retenues plus ou moins longtemps dans l'organisme. Les effets toxiques sont donc une fonction des doses retenues ; la somme des doses absorbées avant d'aboutir à la réalisation de la concentration toxique est évidemment d'autant plus élevée que ces doses ont été plus fractionnées dans le temps, ce qui a favorisé leur élimination.

La grande stabilité des organo-chlorés et en particulier du DDT explique qu'ils puissent se retrouver non seulement sous forme de dépôts intacts en forte proportion dans les lieux et objets qui ont été pulvérisés mais aussi, à long terme, par le jeu de phénomènes d'accumulation au long des chaînes alimentaires, chaînes où l'espèce humaine est d'ailleurs présente. Il suffit de constater que l'on trouve du DDT dans le corps humain comme le montre le graphique ci-dessous.

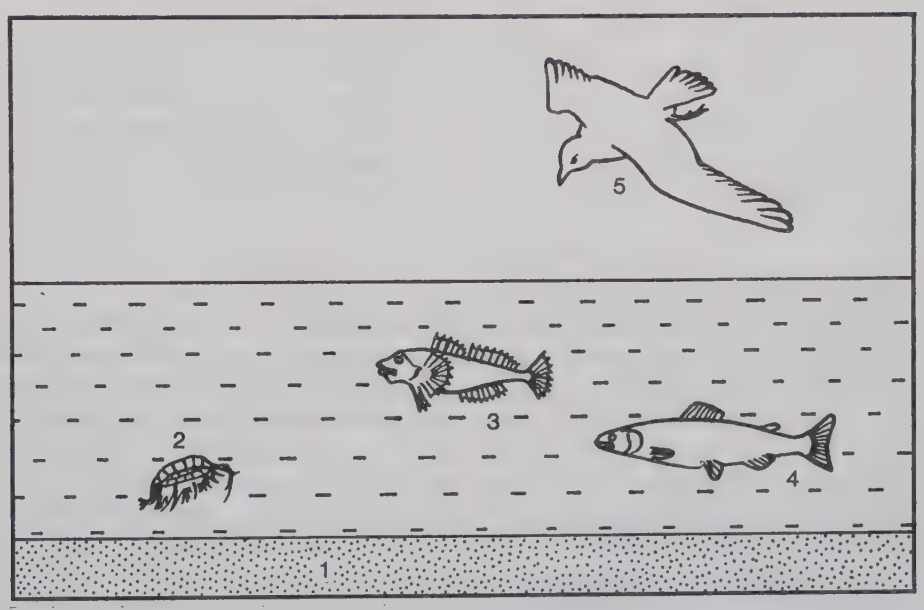



Teneur en DDT (et métabolites) des graisses chez l'homme, exprimée en ppm (Rapport, Commission Royale de Suède sur les ressources naturelles. Conférence sur l'utilisation rationnelle et la conservation des ressources de la biosphère, UNESCO 4-13 septembre 1968).

Depuis 1942, date de la première utilisation du DDT la charge de la planète ne cesse d'augmenter car la dégradation n'est pas aussi rapide que l'apport annuel.

Cette charge est répartie inégalement sur le globe et de plus, si actuellement les pays industrialisés ont limité peu à peu l'emploi du DDT, le tiers monde y a recours de façon croissante.

Grâce à la lixiviation par les eaux de pluie des sols traités et grâce au transport éolien aucune partie de la planète n'est exempte de DDT et de ses métabolites. Contenus à très faibles doses dans la couche superficielle des sols de territoires non-traités et les sédiments marins, la concentration croît au long des chaînes alimentaires qui débutent soit par les insectes, soit par les annélides et crustacés. HICKEY et al. (1966) ont donné un exemple montrant bien cette concentration : tous les animaux sont faiblement contaminés, mais les prédateurs s'intoxiquent en consommant des proies.




Concentration croissante de DDT et métabolites au long d'une chaîne alimentaire ( en partie par million, données moyennes)

| | (1)Sédiments | (2)Amphipode | (3)Chabot | (4) Corégone | (5) Goéland argenté (graisses de réserves) |
|---|---|---|---|---|---|
| DDT | 0,0052 | 0,14 | 1,83 | 1,8 | 390 |
| DDE | 0,0015 | 0,24 | 2,3 | 3 | 1 925 |
| TDE | 0,0012 | 0,03 | 0,39 | 0,76 | 126 |

Un autre exemple de concentration du DDT dans une chaîne alimentaire est celui de vaches alimentées avec des fourrages contenant du DDT : I ppm suffit pour faire apparaître l'insecticide dans le lait à des doses allant jusqu'à 0,25 ppm et ce toxique se retrouve dans la crème et le beurre à des concentrations vingt ou vingt-cinq fois plus fortes.

Parmi beaucoup d'exemples, on pourrait encore citer, comme l'a montré BARKER (1958) aux Etats-Unis, l'empoisonnement des merles par les vers de terre qui ont ingéré le DDT répandu pour protéger les ormes contre les insectes, ou la rapidité de concentration des huîtres (UDALL, 1963) qui après sept jours dans une eau contenant 10 ppb de DDT contenaient 151 ppm dans leur chair.

Une autre preuve de la concentration du DDT et de ses métabolites au long des chaînes d'alimentation fut donnée par SLADEN et al. en 1966. Ces auteurs ont analysé des échantillons de foie et de tissu adipeux appartenant à des pingouins de la Terre Adélie Pygoscelis adeliae et à un phoque Lobodon carcinophagus. Ces deux espèces ont été choisies pour leur sédentarité dans l'île de Ross vers 77°S., 169°E. et leur régime semblable, comportant surtout des crustacés. Selon les échantillons de six pingouins et du phoque examinés les quantités de DDT et de ses métabolites oscillaient de 13 à 115 dans le foie et de 24 à 152 ppb dans le tissu adipeux. Les mêmes analyses ont aussi été faites sur un pingouin empereur tué 30 ans avant l'utilisation du DDT : elles ne montrèrent ni résidus de DDT, ni résidus d'autres organo-chlorés.

Ces deux espèces occupent le troisième maillon trophique de la chaîne alimentaire de l'Antarctique ; le deuxième maillon est occupé par les crevettes du genre Euphausia qui se contaminent par ingestion de plancton d'un courant chaud profond venant des Océans Indien et Pacifique. Les traces de DDT contenues dans les crevettes sont concentrées dans les tissus des pingouins et des phoques.

Nous venons de voir par quelques exemples l'extrême diffusion des organo-chlorés, nous allons dans le paragraphe suivant étudier un peu plus en détail les travaux concernant les résidus chez l'homme et dans son alimentation. Tout d'abord, il nous paraît utile d'indiquer la définition du terme "résidu" adoptée à l'échelle internationale : "Produit chimique antiparasitaire, ses dérivés et adjuvants, se trouvant à l'intérieur ou à l'extérieur d'une plante ou d'un animal". Les quantités de résidus sont exprimées en partie par million (ppm ou mg/kg) du poids de l'échantillon à l'état frais. (OMS, 1964 a).

La recherche des résidus a depuis quelques années été faite systématiquement dans tous les produits de consommation humaine d'origine végétale et animale ainsi que dans les différents tissus humains lors d'autopsies ou d'interventions chirurgicales.

CAMPBELL et al. (1965) soutiennent que 90 % de la ration de DDT chez l'homme proviennent de l'alimentation et de la boisson tandis que les 10 % restants proviennent de l'environnement ; tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point et certains pensent qu'une contamination non alimentaire due à des produits à usage domestique est loin d'être négligeable dans certaines régions.

En 1948, HOWELL rapporta le premier cas de présence de DDT chez l'homme ; il est probable que des résidus existaient plus tôt dans la population générale. Depuis, d'innombrables travaux faits dans de nombreux pays montrent que le DDT est trouvé chez tous les sujets de la population des pays étudiés ; il faut souligner le fait que les résultats ont montré

qu'il n'y avait pas d'augmentation du taux moyen de DDT dans la population générale des Etats-Unis depuis la première mesure en 1950 mais une diminution du nombre de personnes avec des taux extrêmes de DDT (QUINBY et al. 1965b)

Le DDT n'est pas le seul composé chloré présent dans le tissu adipeux des sujets de la population générale ; à partir de l'introduction de la chromatographie gazeuse il fut possible de mesurer des traces d'autres insecticides organo-chlorés et HUNTER et al. en 1963 signalèrent les composés suivants : pp'DDT, op'DDT, pp'DDE, op'DDE, pp'DDD, $\alpha$ HCH, $\beta$ HCH, $\gamma$ HCH, l'époxyde d'heptachlore et le dieldrine.

MAES et HEYNDRICKX (1966) étudiant les résidus d'insecticides organo-chlorés dans les différents organes, chez la population belge, ont trouvé du pp'DDT (1,2 ppm de taux moyen) et du pp'DDE (1,9 ppm de taux moyen) dans tous les échantillons de tissu adipeux et de tissu hépatique, dans quelques uns le lindane mais pas d'insecticides ni de métabolites dans le cerveau, la rate, les reins et les muscles. Dans l'analyse du tissu adipeux de 130 sujets de la population des USA, QUINBY et al. (1965 b) trouvèrent des taux nettement supérieurs : 4 ppm de pp'DDT et 7,8 ppm de pp'DDE. Ces taux sont semblables à ceux trouvés en Hongrie mais plus élevés qu'au Canada, en Angleterre, en France ou en Allemagne Fédérale.

D'autres tissus que le tissu adipeux ont donné lieu à des recherches. Une étude de SELBY et al.(1969) sur les insecticides chlorés présents dans le sang et le placenta a montré que ces composés du sang maternel étaient concentrés et emmagasinés dans le placenta. D'autres auteurs (FISEROVA-BERGEROVA et al. 1967) ont démontré que ces insecticides pouvaient être détectés dans les tissus du foetus ; ils traversent par conséquent la barrière placentaire: c'est ainsi qu'un taux fixe de DDT résiduel est atteint avant la naissance.

Apparemment contradictoire est la constatation de WATSON et al. (1970) qui ont trouvé que chez les sujets au-dessous de trente ans le taux moyen de pp'DDE et à un moindre degré celui du pp'DDT semble augmenter dans le sérum puis se stabiliser ; il peut simplement s'agir d'un remaniement interne dans les différents tissus sans que la quantité totale soit modifiée.

Pour compléter l'examen de la présence chez l'homme de résidus, il faut parler du lait maternel. Des études récentes n'ont pas révélé d'augmentation depuis 1950 ; à cette époque la concentration moyenne de DDT était de 0,13 ppm allant de 0 à 0,77 ppm de maxima (QUINBY et al. 1965 a).

Puisqu'il est établi qu'une forte proportion des résidus d'insecticides chez l'homme provient de son alimentation, nous allons voir quels aliments en sont riches et quels composés sont le plus souvent retrouvés.

Une enquête a été faite dans le sud de la Grande -Bretagne (HARRIES et al. 1969, ABBOTT et al. 1969 et ABBOTT et al. 1970) en 1966-1967 pour déterminer les quantités d'insecticides contenues dans les repas de plusieurs collèges. Comme on pouvait s'y attendre les résidus les plus fréquemment décelés furent ceux du DDT, surtout du dieldrine et du lindane ; le groupe des graisses dans les aliments étant le plus enrichi , suivi par la viande ; les quantités trouvées dans les fruits et les légumes ne représentaient qu'un pourcentage plus faible.

Le tableau suivant donne les poids d'insecticides (en µg) pour chacun des groupes d'aliments du régime, consommé par jour.

| | HCH | HCH + isomères | Dieldrine | pp'DDT | DDT et métabolites |
|---|---|---|---|---|---|
| Céréales | 2,3 | 3,5 | 0,6 | 2,3 | 4,4 |
| Viande | 1,6 | 3,9 | 2,2 | 5,7 | 11,8 |
| Graisse | 1,0 | 4,9 | 1,9 | 6,6 | 17,1 |
| Fruits | 0,5 | 1,4 | 0,4 | 4,1 | 6,7 |
| Légumes | 0,8 | 1,7 | 0,8 | 1,3 | 3,1 |
| Lait | 0,4 | 1,1 | 0,7 | 0,6 | 1,3 |
| TOTAL | 6,6 | 16,5 | 6,6 | 20,6 | 44,4 |

D'après ABBOTT et al.

On constate que les deux tiers du dieldrine proviennent de la viande et de la graisse mais que le lindane est présent de façon plus uniforme.

Un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé a établi en 1967 la dose journalière acceptable (ADI = Acceptable Daily Intake) pour une absorption prolongée. C'est la dose de pesticides dont l'ingestion, pendant la vie entière, peut être considérée, à la lumière d'informations toxicologiques adéquates, comme dépourvue de risques appréciables (TRUHAUT, 1966). Elle est exprimée en milligrammes du produit sous la forme qu'il présente dans l'aliment par kg de poids corporel et par jour, ou encore en microgramme et par personne en tenant compte du poids moyen du consommateur. Cette ration a été évaluée à 700 µg/personne/jour pour le dieldrine, chiffre très proche de la quantité consommée dans le tableau ci-dessus.

Bien que les insecticides organo-phosphorés soient beaucoup moins persistants que les organo-chlorés on peut toutefois en trouver dans le régime et surtout dans les céréales (ABBOTT et al. 1970) ; le malathion est le plus fréquemment répandu, car il sert à traiter les céréales pendant leur transport et la quantité ajoutée est telle que la concentration dans le grain est de 10 ppm. La totalité du malathion ainsi accumulé ne disparaît pas pendant la cuisson et une certaine quantité persiste dans les produits alimentaires prêts à la consommation (ALESSANDRINI, 1965) qui correspond à 11 µg/personne/jour, quantité très faible si on prend comme référence la dose journalière acceptable qui est de 1400 µg/jour.

III.4. Méthodes d'évaluation des résidus.

Elles sont nombreuses et du domaine des spécialistes ; nous n'allons pas entrer dans les détails qui sont du domaine de la chimie mais en énoncer seulement les principes. L'évaluation de ces résidus peut être faite dans les tissus animaux et végétaux.

Pour garder l'environnement et l'alimentation aussi indemnes que possible de résidus d'insecticides, il faut reconnaître la contamination aussitôt qu'elle survient et par conséquent déterminer les résidus dans les aliments, l'eau, le sol, mais aussi chez les êtres humains pour estimer l'exposition éventuelle.

a) Depuis sa mise au point il y a une vingtaine d'années la chromatographie en phase gazeuse est une des meilleures méthodes pour les dosages de grande précision qu'exigent les résidus d'insecticides et leurs métabolites, quelquefois plus toxiques qu'eux.

Cette méthode peut être aussi bien utilisée pour doser les résidus d'insecticides dans les tissus végétaux, animaux ou humains que pour l'évaluation de l'excrétion urinaire des métabolites.

La Food and Drug Administration (BURKE, 1971) estime que cette méthode donne les meilleurs résultats pour l'analyse polyvalente, dans les aliments et les fourrages, des résidus organo-chlorés et de certains organo-phosphorés et carbamates. La sensibilité est variable suivant les auteurs mais en tout cas supérieure à 0,01 ppm (BEROZA et BOWMAN 1969). Par ailleurs, cette méthode permet l'emploi d'ordinateur qui facilite la détermination de routine des teneurs en résidus (JENNINGS et al. 1970).

Chez l'être vivant, animal ou humain, le taux d'excrétion urinaire d'un métabolite est en corrélation avec l'exposition à un insecticide donné. Ainsi, le para-nitro-phénol, (PNP) métabolite du parathion, du méthyl-para - thion et du dicapthon est un bon indicateur de l'exposition à ces composés. (WOLFE et al. 1970). Cette technique est sensible à 50 ppb de PNP (CRANMER et al. 1970). De même l'excrétion de l'acide bis-chlorophényl-acétique ou DDA reflète bien le taux du résidu dans le tissu adipeux (DURHAM et al. 1965). Les détecteurs par capture d'électron sont particulièrement bien adaptés à la détection et au dosage des composés organo-chlorés.

b) La résonance magnétique nucléaire.

Un exemple a été donné de dosage de mélange d'organo-chlorés par résonance magnétique nucléaire (BIROS, 1970), méthode physique très complexe qui pour l'instant ne semble pas donner de meilleurs résultats que la chrométographie en phase gazeuse, mais elle permet de déterminer la structure des composés organiques, par exemple des métabolites.

c) Evaluation des cholinestérases.

Pour l'évaluation toxicologique des résidus des insecticides organo-phosphorés on peut utiliser l'action inhibitrice de ces composés sur les chlolinestérases (cholinestérases globulaire et cérébrale, pseudo-cholinestérase plasmatique) qui s'est révélée être de loin le critère le plus sensible ; malheureusement, au moins en ce qui concerne les cholinestérases sanguines, la corrélation entre le taux d'inhibition constaté et le degré d'intoxication est souvent peu satisfaisante.

Une fonction de la cholinestérase est d'hydrolyser l'acétylcholine et les différents tests dépendent en général de la possibilité du patient d'hydrolyser une quantité connue d'acétylcholine. Pour estimer l'activité fonctionnelle de l'enzyme plusieurs méthodes ont été proposées :

- La méthode électrométrique de MICHEL (1949). Un échantillon connu de sang du patient est additionné à une quantité d'acétylcholine. L'hydrolyse donne de la choline et des ions acétate qui se transforment en acide acétique provoquant une modification de l'acidité mesurée au pH-mètre ; les résultats sont exprimés en $\Delta$ pH. Donc, en cas d'inhibition par les anticholinestérasiques, il y aura peu d'acide acétique libéré et par conséquent un abaissement faible du pH du milieu.

- la méthode manométrique. La réaction précédente est mesurée par le volume de gaz carbonique dégagé par la réaction de l'acide acétique formé avec un bicarbonate.

- La méthode colorimétrique. La variation de pH est mise en évidence par un indicateur coloré, surtout par le bleu de bromothymol.

- La méthode titrimétrique. L'acide acétique produit est dosé directement.

- la méthode chimique. On dose l'acétylcholine restant après la réaction .

Le seul procédé qui donne une sécurité suffisante est la méthode électrométrique de MICHEL. Il est recommandé que les ouvriers subissent un dosage de cholinestérases avant tout contact avec le toxique, étant donné les grandes variations individuelles des taux d'activité cholinestérasique.

## IV. LES INTOXICATIONS : ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL.

Des informations utiles concernant les effets des insecticides sur la santé humaine peuvent être obtenues selon plusieurs voies de recherche :

- étude de cas d'intoxication accidentelle ;

- expérimentation sur volontaires humains ;

- essais sur animaux ; les résultats obtenus pouvant être extrapolés et dans certains cas appliqués à l'homme.

### IV.1. Intoxication accidentelle.

Les insecticides, de plus en plus répandus dans l'agriculture moderne et la lutte antiparasitaire, entraînent des risques d'intoxication non négligeables aussi bien pour l'homme que pour l'animal.

Chez l'homme on peut distinguer deux grands groupes de risques pour la santé liés à l'emploi des insecticides, selon qu'ils concernent :

- les sujets chargés de la fabrication, du stockage et surtout de l'épandage des produits ; c'est alors un problème d'hygiène du travail ;

- les consommateurs des denrées d'origine végétale ou animale pouvant contenir des résidus d'insecticides ; c'est alors un problème de toxicologie et d'hygiène alimentaire.

Nous verrons les signes cliniques de l'intoxication par les grands groupes d'insecticides et rapporterons quelques cas d'intoxication collective. Ces intoxications peuvent prendre plusieurs formes : aiguës, chronique ou donner des phénomènes d'intolérance allergique.

#### IV.1.1. Réactions allergiques aux insecticides.

Elles se développent souvent à des taux considérés comme inoffensifs. L'aspect le plus classique est l'eczéma de contact, éruption érythémato-vésiculeuse survenant dans les régions découvertes en contact avec le produit. On peut retrouver ces signes avec les composés organo-chlorés.

Une autre réaction allergique est l'asthme qui peut-être provoqué par le pyrèthre, les organo-chlorés, les organo-phosphorés et les carbamates ; il est possible que dans certains cas, ces substances n' aient qu'un rôle irritant sur un terrain prédisposé.

Des manifestations sanguines dues à divers organo-chlorés ont été signalées, le cas le plus précis est celui d'une anémie hémolytique due à l'heptachlore; il semble cependant que le rôle de l'heptachlore dans cette maladie ne soit pas établi avec certitude.

IV.1.2. Les intoxications aigües

- intoxication par les insecticides organo-chlorés.

Les insecticides organo-chlorés sont des substances liposolubles qui ont pour propriété toxicologique commune de provoquer des troubles digestifs et des convulsions.

Quand la mort est rapide, il n'apparaît pas de lésion histologique, mais on peut facilement retrouver le toxique dans les viscères ; dans les formes prolongées, les convulsions se répètent à intervalles de plus en plus rapprochés jusqu'à la mort. Si le patient survit plusieurs heures ou plusieurs jours, des lésions hépato-rénales anoxiques ou toxiques apparaissent; les lésions cérébrales ne se développent qu'en cas de survie prolongée de plusieurs jours.

Chaque groupe de composés organo-chlorés présente des caractères particuliers concernant l'intoxication ; nous allons les passer en revue :

. L'absorption de 5 g de DDT en poudre sèche peut provoquer des troubles assez discrets : vomissements et mouvements anormaux des extrémités, avec quelquefois angoisse et diarrhée. Une dose supérieure à 20 g de DDT peut provoquer des convulsions. La dépréssion respiratoire à un stade tardif est souvent due aux solvants commerciaux associés au DDT.

Dans l'ensemble, troubles respiratoires et convulsions dominent le pronostic de ces intoxications aiguës.

. Les intoxications par l'hexachlorocyclohexane et le lindane surviennent surtout chez les désinsectiseurs et les agriculteurs ; la pénétration du toxique s'effectue par les voies cutanée, respiratoire et accessoirement digestive.

La description la plus complète de l'intoxication par l'hexachlorocyclohexane (HCH) a été donnée par DANOPOULOS et al. (1953) qui observèrent en Grèce 79 cas dont 18 furent graves et 6 mortels. Ces intoxications furent consécutives à l'emploi inconsidéré d'une préparation très riche en produit actif.

Le début est habituellement marqué par une lassitude, des céphalées, des vertiges, des myalgies ; puis apparaissent les signes digestifs caractérisés par une stomatite, des douleurs intestinales et de la diarrhée.

Les signes nerveux se manifestent plus tardivement, donnant au tableau clinique une note particulière et caractéristique. D'après DANOPOULOS et al. (1953) ils se caractérisent par l'association d'un syndrome pyramidal avec hypertonie musculaire, exagération des réflexes et signe de BABINSKI, et d'un syndrome cérébelleux (dysmétrie, tremblement, adiadococinésie).

Les auteurs grecs signalent également la possibilité de troubles mentaux (confusion mentale), de troubles oculaires subjectifs et parfois même de névrite optique rétrobulbaire. Une atteinte cardiaque est relativement fréquente avec tachycardie et hypotension.

Des sequelles neurologiques, paraplégie spasmodique et cécité notamment, sont signalées.

. L'intoxication par le toxaphène peut s'accompagner d'emblée de convulsions, mais dans certains cas des signes digestifs précèdent ces convulsions. Dans les intoxications graves, les convulsions sont suivies d'une dépression respiratoire qui est la cause de la mort.

. Intoxication aiguë par les dérivés de l'indane : Aldrine, Dieldrine, Isodrine, Endrine.

Les dérivés de l'indane sont les seuls insecticides organo-chlorés dont l'utilisation professionnelle ait provoqué une pathologie professionnelle véritable ou reconnue au stade de la formulation l'application agricole en milieu tropical.

L'aldrine, l'isodrine et leurs dérivés époxydés : dieldrine et endrine, sont les plus toxiques des insecticides organo-chlorés ; leur constitution leur donne la toxicité intrinsèque du noyau indane. On estime qu'une dose d'aldrine ou de dieldrine supérieure à 10 mg/kg peut provoquer une intoxication manifeste. Pour l'endrine, cette dose se situe vers 0,20 - 0,25 mg/kg.

En 1964, KAZANTZIS et al. ont présenté une enquête effectuée lors du premier empoisonnement industriel en Grande-Bretagne. L'une des observations présente le cas d'un jeune homme de 29 ans sans antécédent pathologique, en particulier non épileptique et n'ayant jamais eu de traumatisme crânien qui, après avoir travaillé 8 jours à mélanger de l'aldrine pure avec un corps inerte, a présenté au cours de son travail deux épisodes de perte de connaissance à deux jours d'intervalle. L'électroencéphalogramme pratiqué un mois après l'intoxication montrait encore des anomalies : rythme alpha irrégulier, avec pointes-ondes lentes fréquentes, irrégulières, interrompant l'activité alpha. La guérison fut assez rapide après un changement de travail. Deux autres ouvriers également exposés ont présenté des crises de myoclonies.

Une ponction-biopsie de graisse effectuée chez le patient de la première observation a donné 60 ppm de dieldrine, métabolite de l'aldrine, qui permet de mettre en évidence cette intoxication. Ce dosage peut aussi être effectué de façon valable dans le sang. BROWN et al. (1964) ont utilisé une méthode de dosage dans le sang de l'hexachloro-époxy-octahydrodiméthanonaphtalène (HEOD) chez des ouvriers exposés à l'aldrine ou au dieldrine.

Lorsqu'il existe des signes cliniques d'intoxication, le chiffre trouvé est supérieur à 16 µg pour 100 g de sang ; cependant certains sujets atteignent des taux supérieurs à 20 µg sans présenter de convulsions. Les auteurs pensent que le seuil de 15 à 20 µg est la limite à partir de laquelle des facteurs surajoutés mineurs peuvent déclencher les convulsions. Cette technique peut permettre une surveillance efficace des ouvriers.

. Les intoxications aiguës par le chlordane ne sont pas très fréquentes ; on peut citer l'observation de CURLEY et GARRETTSON (1969) concernant un enfant de 2 ans qui à la suite de l'ingestion accidentelle de chlordane présenta des vomissements puis des convulsions toniques alternées avec de courts accès cloniques. Les symptômes s'améliorèrent en quelques jours grâce au traitement.

Ne connaissant pas le mécanisme intime de l'intoxication par les organo-chlorés, on ne peut appliquer qu'un traitement symptomatique; cependant la thérapeutique médicamenteuse doit être bien choisie si l'on veut éviter une aggravation des troubles.

. Il faut d'abord écarter le sujet intoxiqué d'une nouvelle exposition. En cas d'ingestion, le lavage d'estomac n'est possible avant l'intubation qu'en l'absence de coma, de convulsions ou d'ingestion associée de pétrole.

En cas de contamination cutanée, les vêtements seront retirés et les téguments lavés largement.

. Le phénobarbital agit sur les signes d'hyperexcitabilité et les convulsions, il est administré par voie buccale à petites doses, en cas d'intoxication de gravité moyenne et par voie parentérale (intramusculaire) à dose suffisante dans les formes plus sévères.

. On peut donner un régime riche en protéines et en vitamines pour prévenir l'atteinte hépatique.

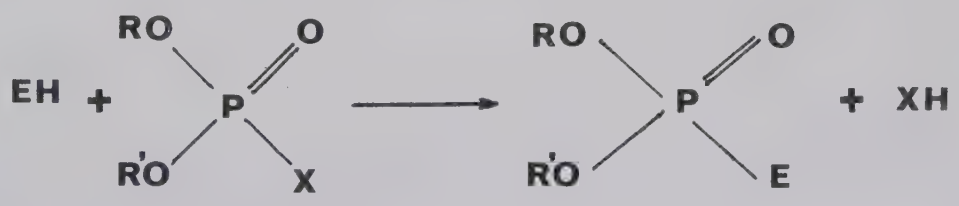
. Il ne faut jamais administrer de morphine ni de dérivés.

Il faut souligner que la mort peut survenir chez ces sujets du fait de l'apparition d'une anoxie aiguë due soit aux épisodes convulsifs soit aux barbituriques administrés, soit à l'apparition d'un oedème pulmonaire dont le traitement repose sur l'intubation trachéale.

- Intoxication par les organo-phosphorés et les carbamates.

Ces composés tiennent l'essentiel de leurs propriétés pharmacologiques de leur capacité d'inhiber les cholinestérases, ce qui entraîne une hyperactivité vagomimétique due à l'accumulation d'acétylcholine.

Alors que les anticholinestérasiques du groupe carbamate sont de type compétitif et se fixent sur l'enzyme par une laiison polaire spontanément réversible, les substances organo-phosphorées se fixent sur les cholinestérases par une liaison covalente spontanément irréversible.




Pour comprendre les signes cliniques de l'intoxication par les anticholinestérasiques nous rappelerons brièvement le rôle des cholinestérases et les diverses activités de l'acétylocholine.

Il existe deux grands types de cholinestérases dans les organismes animaux :

- la cholinestérase spécifique ou acétylcholinestérase, a une affinité quasi-spécifique pour son substrat naturel, l'acétylcholine, et peut cependant hydrolyser quelques esters synthétiques ;

- la pseudo-cholinestérase, enzyme non spécifique, peut hydrolyser un large groupe d'esters naturels ou synthétiques, en plus de l'acétylcholine.

L'acétylcholinestérase se trouve dans le système nerveux central, particulièrement dans la glie, dans les muscles, au niveau de la plaque motrice et de la jonction tendineuse, dans les glandes à sécrétion externe, ainsi que dans les érythrocytes où sa fonction est mal connue.

La pseudo-cholinestérase se trouve dans le plasma et dans divers tissus, dont le système nerveux central.

L'acétylcholine est le médiateur nécessaire au transfert de l'influx nerveux :

- des fibres pré-ganglionnaires à travers les ganglions du système nerveux autonome sympathique et parasympathique,

- des fibres post-ganglionnaires des nerfs cholinergiques aux muscles lisses, au coeur et aux cellules sécrétrices des glandes à sécrétion externe,

- des nerfs moteurs aux muscles striés;

et enfin, au sein de diverses structures sympathiques du système nerveux central.

En présence d'une concentration normale de cholinestérase active, l'acétylcholine libérée durant le processus de transmission est hydrolysée presque instantanément, de telle sorte que la synapse est immédiatement capable de transmettre à nouveau un influx nerveux.

L'inhibition des cholinestérases provoque une accumulation de l'acétylcholine. Une faible accumulation de l'acétylcholine au niveau des synapses ou des jonctions neuromusculaires produit une hyperactivité de ces unités fonctionnelles (par exemple des fasciculations au niveau du muscle) ; au contraire, une forte accumulation d'acétylcholine entraîne une paralysie.

L'accumulation d'acétylcholine au niveau des terminaisons du parasympathique, comme les symptômes de l'intoxication par les organo-phosphorés ressemblent schématiquement à ceux résultant d'une stimulation du système nerveux parasympathique.

La fréquence relative des intoxications par les organo-phosphorés excède depuis quelques années celle due aux autres insecticides. Comme la physiologie de l'acétylcholine le laissait prévoir le tableau clinique de l'intoxication est très riche. (OMS,1967 a ; GERVAIS, 1969 ; SIMSON et al. 1969; KWALICK, 1971).

- L'intoxication par les organo-phosphorés peut se produire par les voies pulmonaire, gastro-intestinale et cutanée. La voie respiratoire prend une importance prédominante lorsque le sujet est exposé à une concentration suffisante du toxique sous forme de vapeur ou d'aérosol ; mais la contamination principale est probablement cutanée.

Le syndrome muscarinique dû à la stimulation du système nerveux parasympathique est fréquemment le plus précoce et se manifeste d'abord par : anorexie, nausées, douleurs épigastriques puis crampes douloureuses intestinales avec vomissements, diarrhée, hypersalivation, sueurs profuses, pâleur et dyspnée si l'exposition a été importante. Dans les cas les plus sévères, on peut observer défécation et miction involontaires, spasme et hypersécrétion bronchique.

Le syndrome nicotinique ou neuromusculaire apparaît habituellement lorsque le syndrome muscarinique est d'intensité moyenne ; il se manifeste par des fasciculations avec crampes musculaires ; puis fatigabilité et diminution de la force musculaire aggravée par le travail. Dans les cas graves, une parésie atteint rapidement les muscles respiratoires.

Les effets sur le système nerveux central comprennent : l'anxiété, l'instabilité puis la somnolence et l'insomnie ; dans les formes les plus graves on peut voir des céphalées, une confusion mentale et des troubles amnésiques. L'EEG peut montrer des anomalies non spécifiques.

Les doses proches de la dose léthale produisent une at xie avec troubles du langage et au maximum un coma avec aréflexie et dans certains cas dyspnée de CHEYNE-STOKES et arrêt respiratoire.

Les composés organo-phosphorés produisent également pour une dose suffisante une bradycardie et divers degrés de bloc auriculo-ventriculaire même sous traitement par l'atropine ; il faut encore noter le risque de fibrillation ventriculaire si l'atropine est administrée chez le sujet en anoxie.

L'évolution générale de l'intoxication dépend de son intensité ; si elle est modérée les signes généraux débutent dans la demi-heure ou dans l'heure qui suit l'exposition respiratoire, une heure après ingestion et deux à trois heures après une contamination cutanée.

Dans les expositions massives les symptômes et la mort apparaissent en quelques minutes.

Dans les formes d'intensité moyenne, les signes cliniques atteignent leur maximum en 5 à 8 heures, et durant 3 à 6 jours ; les anomalies de l'EEG peuvent durer trois semaines.

Diagnostic et traitement.

- Le diagnostic de l'intoxication se fait par le dosage de l'activité cholinestérastique utilisant le plus fréquemment la méthode électrométrique de MICHEL ; dans les cas urgents certains papiers réactifs permettent au lit du malade la mesure approximative de l'activité cholinestérasique sérique.

Il faut noter cependant que l'activité de l'acétylcholinestérase des globules rouges et l'activité de la pseudo-cholinestérase sérique ne sont pas directement liées à l'existence de symptômes d'intoxication par les organo-phosphorés ; on a pu chez l'animal, par exsanguino-transfusion, normaliser les cholinestérases sanguines sans améliorer les symptômes.

- Le traitement de l'intoxication aiguë par les organo-phosphorés repose sur des substances à visée symptomatique : anticholinergique (atropine) et antiparkinsonienne (diéthazine ou Diparcol*) et d'antidotes spécifiques.

Jusqu'à ces dernières années, l'atropine a été le seul médicament de l'intoxication par les organo-phosphorés. L'atropine est peu toxique chez le sujet non anoxique et on peut en injecter 3 à 4 mg par voie intra-veineuse et répéter une injection de 2 mg à intervalle de 5 à 10 minutes jusqu'à ce que les signes d'atropinisation apparaissent ; une atropinisation d'intensité moyenne doit être maintenue 24 à 48 heures ou plusieurs jours, selon la gravité de l'intoxication et sous surveillance hospitalière.

Il ne faut pas administrer d'atropine à titre préventif chez les sujets exposés aux anticholinestérasiques, on masquerait ainsi les symptômes initiaux permettant au sujet d'éviter une absorption excessive.

L'atropine, très utile puisqu'elle neutralise l'acétylcholine n'a pas d'action sur la lésion biochimique fondamentale représentée par l'inhibition des cholinestérases ; elle n'a non plus aucun effet sur le syndrome nicotinique (paralysies musculaires). Par contre, elle est très efficace sur le syndrome muscarinique, et a également une certaine action sur les troubles intéressant le système nerveux central.

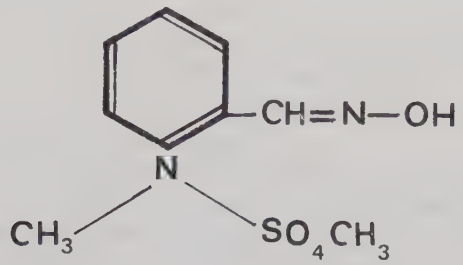
Quelques lignes vont nous permettre de faire un rappel biochimique sur le complexe acétylcholinestérase-acétylcholine et ainsi éclairer le mode d'action de la thérapeutique spécifique.

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont élucidé la nature des forces moléculaires mises en jeu dans l'intoxication, entre l'acétylcholinestérase, son substrat naturel et les organo-phosphorés. WILSON et BERGMANN ont envisagé l'existence à la surface de la cholinestérase de deux centres actifs : le site anionique et le site estérasique. Le premier, chargé négativement attire et fixe l'ammonium quaternaire de la choline, tandis que le site estérasique fixe l'extrémité ester de l'acétylcholine. Dans la réaction physiologique, la choline est d'abord libérée, puis rapidement l'hydrolyse de l'enzyme acétylé se produit. Mais lors de la liaison entre la cholinestérase et l'organo-phosphoré il se forme un composé stable par liaison covalente principalement au niveau du pôle estérasique : l'enzyme phosphorylé reste inhibé, à la différence de l'enzyme acétylé qui, instable, se régénère rapidement.

L'hydrolyse du complexe (enzyme-organophosphoré) est spontanément très lente ; bien plus, il a été vérifié qu'après "vieillissement" l'union entre la cholinestérase et son inhibiteur se modifie de telle sorte que l'enzyme n'est plus récupérable. Mais si la fixation covalente de l'inhibiteur

phosphoré sur l'enzyme peut être rapidement détruite par certaines substances qui accélèrent l'hydrolyse du composé, les cholinestérases sont régénérées.

Ces substances font partie du groupe des pyridylaldoximes : WILSON et GINSBURG (1955) ont utilisé l'iodométhylate de l'∝ pyridyl-aldoxime (ou pyridolaldoxime) (PAM) et en 1956 CELICE et FOURNEL ont étudié le sulfométhylate de l'∝ -pyridyl-aldoxime (76-76 R.P.) mieux supporté car trente fois plus soluble dans l'eau que le PAM et utilisable actuellement sous le nom de Contrathion*.




Cette substance est présentée en flacon de 200 mg à dissoudre à l'aide de 10 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium et s'administre par voie intra-veineuse lente ou en perfusion.

Dans les formes de gravité moyenne, les voies sous-cutanée, intramusculaire ou buccale sont suffisantes.

Toutes les expérimentations s'accordent sur l'existence d'une synergie thérapeutique entre les oximes et l'atropine.

WILLS mentionne en 1956 la potentialisation par l'atropine du pouvoir antitoxique du PAM confirmée aussi par les expérimentations ultérieures pour le 76-76 R.P.

La thérapeutique entraîne la régression rapide des signes centraux et la remontée du taux des cholinestérases sanguines.

Il faut noter cependant que certains organo-phosphorés donnent des intoxications peu réversibles sous l'effet des oximes : dimétox, diméthoate, triméthoate, morphothion ; que l'intoxication par les carbamates ne bénéficie pas d'un traitement par les oximes, l'atropine restant dans ce cas le meilleur antidote.

La surveillance et le traitement doivent être prolongés plusieurs semaines, surtout après intoxication par le parathion dont la toxicité n'apparaît qu'après oxydation en paraoxon par le foie.

Après l'accident, le patient doit être écarté de tout nouveau contact avec le toxique pendant plus d'un mois car il persiste pendant cette période une susceptibilité anormale pour des doses faibles d'organo-phosphorés

Un bulletin de l'OMS de 1967 rapporte plusieurs cas d'intoxication aiguë collective due à l'absorption d'aliments contaminés par des insecticides aussi bien des organo-chlorés que des organo-phosphorés. Le plus grave s'est produit en 1958 dans l'état du Kérala en Inde, où sur 828 personnes empoisonnées par le parathion contenu dans du sucre et de la farine, on compta 106 décès.

Un accident similaire est survenu en 1967 à Doha (Qatar) et à Holuf (Arabie Séoudite) où il y eut quatre foyers d'intoxication. Au total 874 malades furent hospitalisés dont 26 moururent et 750 personnes légèrement atteintes n'ont pas nécessité de soins particuliers. L'aliment incriminé était le pain confectionné avec une farine contaminée par l'endrine ; l'origine de la contamination de la farine était dans le stockage de sacs d'endrine au-dessus des sacs de farine à bord des bateaux ravitailleurs.

Rappelons une intoxication aiguë collective due non pas à des denrées alimentaires, mais à des vêtements : WARREN et al. (1963) rapportent l'intoxication en Californie de plusieurs enfants par des vêtements contaminés par du mévinphos durant le transport.

On pourrait encore citer de nombreux cas d'intoxications, moins meurtrières ; des mesures ont été prises aussi bien par les autorités locales qu'internationales pour éviter ces contaminations qui se produisent le plus souvent au cours des transports par mer.

Nous avons volontairement évoqué des cas d'intoxication par un seul insecticide, en réalité le plus souvent les produits commerciaux sont des mélanges et il n'est pas toujours facile de rapporter tel signe à tel produit car le tableau clinique est le plus souvent complexe.

### IV.1.3. Les intoxications chroniques.

Les intoxications chroniques sont provoquées par des expositions petites et répétées ayant lieu durant un temps pouvant aller de plusieurs mois à des années. On les rencontre le plus souvent chez les ouvriers dont la profession consiste à fabriquer et surtout à épandre ces insecticides ; une surveillance efficace clinique et biologique peut conduire à conseiller ou même prescrire un changement de travail qui évitera des troubles plus graves.

- par les organo-chlorés.

. L'intoxication chronique par le DDT a été décrite mais un certain nombre de ses symptômes sont discutés. On a observé des malaises, des parésies des extrémités, des trémulations, des anémies avec leucocytose et des dermatites. On aurait aussi observé des cas d'agranulocytose et de purpura thrombo-cytopénique chez des sujets exposés au DDT non mélangé à un solvant.

LAWS et al. (1967) rapportent une étude faite sur 35 hommes soumis à une exposition au DDT pendant des périodes allant de 11 à 19 ans dans une usine produisant en moyenne 3 000 tonnes d'insecticides par mois. Les taux de DDT et de ses métabolites dans le tissu adipeux était compris entre 38 et 647 ppm, la population générale en comptant 8 ppm. Malgré ce taux très élevé il n'existait aucun signe clinique ni biologique pathologique pouvant être attribué à cette exposition.

. A propos du lindane, WEST (1967) rapporte plusieurs cas d'anémie aplasique par défaillance médullaire ; sur le grand nombre de sujets exposés quelques uns seulement furent victimes d'une insuffisance médullaire irréversible. Plusieurs hypothèses concernant le mécanisme d'action ont été émises, aucune n'a encore été vérifiée. Il semble cependant qu'une sensibilité particulière du sujet entre en jeu dans la gravité de l'affection.

. Intoxication chronique par les dérivés de l'indane.

Les longues périodes d'application de ces insecticides provoquent des phénomènes d'accumulation que se traduisent du point de vue clinique par des crises convulsives généralisées parfois précédées d'épisodes épileptiques myocloniques.

HOOGENDAM et al. (1962) à Rotterdam ont préconisé une surveillance électroencéphalographique bi-annuelle des ouvriers manipulant des préparations concentrées d'aldrine, de dieldrine, d'endrine ou d'isodrine. Les sujets présentant des crises avaient des anomalies bilatérales et symétriques de l'EEG;activité théta synchrone et épisodiquement des pointes-ondes également symétriques et synchrones ; mais des anomalies identiques ont été également observées chez des sujets exposés ne présentant aucun signe clinique. Par ailleurs, les crises ne sont pas apparues chez les sujets écartés de toute exposition après la découverte de ces anomalies.

Des troubles des fonctions hépatiques ont également été observés au cours de ces intoxications chroniques.

- par les organo-phosphorés.

Nous n'avons pas, avec ces insecticides, de phénomènes d'accumulation des produits, mais l'exposition prolongée ou des expositions successives à intervalles rapprochés aux anticholinestérasiques ont une action partiellement cumulative ; il se produit ainsi une chute progressive de l'activité cholinestérasique beaucoup mieux tolérée qu'une chute brutale.

La surveillance des sujets exposés se fera par le dosage des cholinestérases sanguines utilisant la méthode électrométrique de MICHEL. Il est important que les ouvriers subissent un dosage avant tout contact avec le toxique, étant donné les grandes variations individuelles des taux d'activité cholinestérasique.

Dans l'ensemble, le taux de cholinestérase globulaire est soumis à moins de facteurs de variation que celui du sérum et s'abaisse franchement en cas d'intoxication professionnelle. Aux USA, une chute atteignant 40 % du taux observé avant l'exposition est un signe d'alarme ; au-delà d'un abaissement de 50 à 60 %, il faut écarter le sujet de son poste ; en France, une chute de 30 % à partir du taux initial entraîne l'éviction provisoire de l'ouvrier.

Après la fin d'une exposition, l'activité pseudo-cholinestérasique dûe aux cholinestérases plasmatiques formées par le foie, réapparaît pour 10 % dans les premières 24 heures (régénération spontanée) puis plus lentement en 30 ou 40 jours pour atteindre le taux normal.

Les cholinestérases des globules rouges n'ont aucune régénération spontanée et leur taux ne remonte que du fait de l'apparition d'hématies jeunes, très riches en cholinestérase; ainsi, le retour à la normale ne se fait qu'en 90 à 100 jours à raison de 1 % d'augmentation par jour.

Les exemples précis d'intoxication chronique sont rares ; BEAT (1970) rapporte quatre cas d'intoxication chez des sujets qui depuis plusieurs années étaient soumis à des expositions importantes à des insecticides utilisés pour des besoins agricoles.

Dans chacun des cas, les sujets avaient utilisé une large gamme d'insecticides comprenant organo-chlorés, organo-phosphorés et carbamates.

Dans chacune des observations, il fut noté un effondrement de l'activité cholinestérasique, des troubles de la sensibilité des mains et une atrophie musculaire attribuée à une neuropathie périphérique dûe aux organo-phosphorés ; dans l'un des cas le patient était atteint d'une glomérulonéphrite chronique probablement d'origine toxique, étant donné les quantités très importantes d'insecticides manipulés pendant plus de vingt ans sans précautions particulières.

Comme on vient de le voir, le syndrome clinique des intoxications chroniques est beaucoup moins bien défini que celui des intoxications aiguës et on peut toujours se demander si les signes que présente le patient sont bien en rapport avec l'exposition prolongée au toxique.

## IV.2. Etude expérimentale chez l'homme.

Cette méthode idéale n'est acceptable que de façon exceptionnelle en respectant rigoureusement certaines règles de manière à rendre les risques pratiquement négligeables ; les sujets utilisés sont des adultes bien portants, soumis à des expositions modérées et pendant une durée limitée.

Nous donnons quelques exemples d'évaluation toxicologique pour le DDT, le malathion et le diméthoate, mais le parathion (RIDER et al., 1958 ; MOELLER et RIDER, 1961, EDSON 1964), le déméton (MOELLER et RIDER, 1963) et le diptérex (LEBRUN et CERF, 1960) ont aussi donné lieu à des études toxicologiques expérimentales.

L'expérimentation concernant le DDT faite par HAYES et al. (1956) comprenait quatre-vingt dix volontaires. Ils étaient divisés en trois groupes, les deux premiers recevaient du DDT dissous dans de l'huile de maïs aux doses respectives de 3,5 et 35 mg par jour et par personne pendant 18 mois, tandis que les sujets du troisième groupe ne recevaient d'autre DDT que celui contenu habituellement dans l'alimentation et évalué à 0,184 mg par jour ; donc, les doses des deux premiers groupes représentaient des quantités 20 à 200 fois supérieures. La dose la plus élevée choisie était environ le cinquième de la plus petite dose connue comme produisant une intoxication aiguë légère.

- Les résultats ne montrèrent aucun signe clinique ni biologique pathologique en rapport direct avec l'exposition.

- La quantité stockée était proportionnelle à la dose administrée et il existait une différence inexpliquée entre les résidus de DDT purifié et recristallisé (340 ppm dans le tissu adipeux) et de DDT technique (234 ppm), chaque volontaire recevant la même dose 35 mg/jour.

- Le maximum de résidus dans le tissu adipeux est atteint en un an et le taux n'augmente plus malgré la poursuite de la prise ; mais la quantité de DDE augmente.

- L'excrétion urinaire de DDA est proportionnelle à l'absorption de DDT ; 20 % du DDT ingéré sont excrétés dans les urines sous forme de DDA, ce qui peut permettre une mesure objective du DDT absorbé.

Le DDT a aussi donné lieu à une expérimentation qui ne concernait pas seulement son métabolisme et son excrétion mais aussi son action sur le métabolisme des stéroïdes, mise en évidence plusieurs années auparavant chez l'animal. L'étude faite par POLAND et al. (1970) se proposait de déterminer si les sujets soumis à une exposition intense et prolongée au DDT avaient une accélération du métabolisme de la phénylbutazone, accélération due à l'induction par le DDT des enzymes des microsomes hépatiques. Ils ont donc déterminé dans le sérum la demi-vie d'une quantité ingérée de phénylbutazone et l'excrétion urinaire du 6 β hydroxycortisol, métabolite du cortisol, chez des ouvriers d'une usine productrice de DDT et chez des sujets d'un échantillon de la population générale ; à noter que les ouvriers étaient exposés depuis au moins cinq ans et que leur taux de DDT dans le tissu adipeux était 20 à 30 fois supérieur à celui de la population générale.

Les résultats montrent une augmentation de 57 % de l'excrétion urinaire du 6 β hydroxycortisol et une réduction de 19 % seulement de la demi-vie de la phénylbutazone chez les travailleurs exposés, mais à l'intérie du groupe des dix-huit volontaires il n'y a pas de corrélation entre le taux de disparition de la phénylbutazone et l'excrétion du 6 β hydroxycortisol dans les urines, donc il existe peut-être plusieurs systèmes d'hydroxylation dans les microsomes hépatiques, soumis à une régulation différente, sur lesquels le DDT ne jouerait pas le même rôle.

Cette étude ne permet pas de savoir si les résidus de DDT dans la population générale sont suffisants pour accroître le métabolisme de la phénylbutazone et l'excrétion urinaire du 6 β hydroxycortisol.

RIDER et al. (1959) constatèrent qu'il fallait 16 mg de malathion et 6 mg d'EPN pendant 42 jours pour obtenir une diminution des cholinestérases plasmatiques et globulaires ne s'accompagnant d'ailleurs d'aucun signe clinique ; il n'existe pas de potentialisation de l'EPN par le malathion et réciproquement pour les doses utilisées.

EDSON et al. (1967) montrèrent sur un petit nombre de volontaires qu'une dose égale ou supérieure à 0,4 mg/kg/jour de diméthoate provoquait une légère diminution de l'activité cholinestérasique mais que l'ingestion de 0, 2 mg/kg/jour pendant 39 jours n'avait aucun effet appréciable.

## IV.3 Etude de la toxicité par l'expérimentation animale.

Elle doit s'adresser à un nombre maximum d'espèces pour permettre un point de vue plus objectif et ne pas se contenter du rat, animal de laboratoire pratique mais dont on sait que les réactions aux substances pharmaceutiques ne coïncident pas toujours avec celles de l'homme.

On a pu ainsi mettre en évidence certains facteurs qui influencent la toxicité des insecticides : le régime, les solvants et les synergistes, et connaître mieux l'action des insecticides sur le développement des organes et leur métabolisme tissulaire. On a évoqué pour l'homme des risques tératogènes consécutifs à des stimulations enzymatiques.

IV.3.1. Facteurs qui influencent la toxicité.

a) Le régime :

L'action éventuelle de la teneur en protéines du régime alimentaire est controversée.

Certains auteurs, comme CASTERLINE et WILLIAMS (1969) ont conclu, après avoir étudié l'action du Banol*, du parathion et du chlordane chez des rats recevant un régime comprenant un taux variable de protéines que ces dernières augmentent l'activité des aliestérases et des cholinestérases donc diminuent l'action toxique de ces insecticides ; l'optimum de cette activité est atteint pour un régime contenant 15 % de caséine.

D'autres auteurs, au contraire, (BAKER et STREET, 1970) ont démontré qu'un régime déséquilibré en protéines favorisait les mécanismes de détoxification donc diminuait la toxicité. Nous verrons plus loin quelle explication ces auteurs ont donné de ce phénomène.

L'action et le métabolisme de la vitamine A a également préoccupé les auteurs ; ici non plus l'unanimité n'est pas faite.

PHILIPS (1963), TINSLEY (1969) sont d'accord pour affirmer que le DDT et le dieldrine réduisent le stockage de la vitamine A dans le foie des rats. DAVIDSON (1970) a démontré qu'un régime contenant des doses variables de dieldrine n'affectent pas, chez le mouton, la teneur de vitamine A du foie, mais une forte dose quotidienne de 2 mg/kg diminue son taux dans le plasma.

Autre information, d'après CLARK et al. (1967) : les bovins soumis à un régime alimentaire enrichi en vitamine A sont plus susceptibles à l'empoisonnement par le coumaphos car l'inhibition des cholinestérases est potentialisée.

b) Les solvants :

FYTIZAS (1970) a étudié chez le rat, l'influence de trois solvants sur la toxicité cutanée du DDVP (Vapona*) insecticide organo-phosphoré à usage domestique souvent présenté sous forme d'aérosol. Le xylène, un extrait pétrolique (Shellsol*) et le propylène-glycol étaient les trois solvants choisis en raison de leur qualité de véhicule, donc de leur fréquence d'emploi.

L'expérimentation sur les rats a montré qu'au cours de l'intoxication aiguë, la solution de DDVP dans le xylène était 4 fois plus toxique que l'insecticide sans véhicule ; la solution dans le Shellsol de 2 à 3 fois tandis que celle du propylène-glycol ne paraît pas modifier considérablement la toxicité aiguë du DDVP. Au cours de l'intoxication subaiguë le Shellsol se comporte de la même façon que pendant l'intoxication aiguë ; le propylène-glycol diminue la toxicité du DDVP et le xylène l'augmente de façon spectaculaire (15 fois).

c) Les synergistes :

Le pipéronyl butoxide (PB) synthétisé à partir du 3-4 dioxyphénylméthylène est largement utilisé comme synergiste avec différents insecticides et particulièrement les pyréthrines pour combattre les insectes résistants. Il agit chez ceux-ci en bloquant les enzymes microsomiales de détoxification ; chez les mammifères, il inhibe le système enzymatique d'hydroxylation des microsomes hépatiques. Cette qualité va donc réduire la toxicité des organo-phosphorés qui comme le malathion nécessitent une activation enzymatique pour être efficace mais va augmenter la toxicité des organo-chlorés puisque la détoxification sera retardée.

Bien que le PB seul soit peu toxique pour les insectes (HEWLETT, 1960) et les mammifères (SARLES et VANDERGRIFT,1952), il peut réagir avec des produits pharmaceutiques comme la griséofulvine qui est un antibiotique antifongique, ou des substances polluantes comme le benzopyrène ou le fréon et augmenter sensiblement leur toxicité (EPSTEIN et al. 1967). Il serait utile d'approfondir ces recherches pour établir les risques toxiques du pipéronyl butoxide ainsi que d'autres synergistes comme le pipéronylcyclodiène, le pipéronyl sulfoxide, le sesoxane, en mélange avec d'autres drogues et polluants de l'environnement.

IV.3.2. Etude clinique et anatomique.

C'est l'expérimentation animale qui a permis de déterminer les doses léthales 50, orales et cutanées, des pesticides. DYKE et al. (1970) ont publié récemment les DL 50 pour un grand nombre de ces produits.

On a examiné les organes des animaux après une intoxication aiguë (FREDRIKSSON et BIGELOW, 1961) : 4 heures après l'injection sous-cutanée de parathion contenant du phosphore marqué (P 32), l'exploration par autoradiographie a mis en évidence une forte activité dans les glandes salivaires, qui explique peut-être la salivation intense, une activité faible dans le sang, le système nerveux central, les muscles et les os. L'excrétion du parathion était rénale.

DALE et al. (1963) ont montré qu'au cours d'une intoxication aiguë le pourcentage de mortalité des rats augmentait quand la concentration de DDT dans le cerveau était supérieure à 500 ppm pour un sujet sain ou 200 ppm pour les rats affaiblis par le jeûne.

SOWELL et al. résument dans un travail de 1968 quelques résultats concernant l'endrine. Le rat tolère cinq à dix fois plus d'endrine dans son régime que le chien qui résiste très mal à une intoxication chronique (TREON et al. 1955). Après absorption prolongée d'endrine, les animaux présentent des lésions dégénératives du cerveau, du foie, des reins et des surrénales. La nécrose des tubes proximaux et distaux du parenchyme rénal et la surcharge adipeuse des cellules hépatiques étaient fréquentes, alors que les autres organes restaient normaux. La dégénérescence cellulaire hépatique a été notée, même en l'absence de vacuolisation cytoplasmique. L'ingestion unique de 3,5 mg/kg de poids d'endrine provoqua sept jours plus tard l'apparition de cellules basophiles autour de veines hépatiques, et ces lésions progressent si l'ingestion continue.

Les expériences n'ont pas seulement porté sur des animaux de laboratoire ou domestiques mais aussi sur quelques uns de la faune sauvage.

ANDERSON et PETERSON (1969) ont montré expérimentalement que des doses subléthales de DDT agissaient chez les saumons de fontaine (Salvenius fontinalis) sur le système récepteur représenté surtout chez les poissons par la ligne latérale et sur le système nerveux central. Deux mécanismes dépendant de ce dernier sont perturbés :
celui de la thermo-acclimatation et celui de l'acquisition d'un comportement discriminatoire. Les saumons traités ne peuvent acquérir un comportement discriminatoire quatre et même sept jours après le traitement ; mais celui-ci ne perturbe pas un comportement acquis. Le DDT semble agir comme un inhibiteur et empêche l'établissement de réflexes. Dans le cas particulier, il s'agissait d'un réflexe de fuite répondant à un stimulus visuel.

L'action du DDT implique vraisemblablement, selon les auteurs, le toit optique. Ce fait est intéressant car des modifications de mécanismes visuels ont été imputées au DDT chez les oiseaux. JAMES et DAVIS (1965) ont montré que des colins de Virginie (Colinus virginianus) conditionnés à un comportement discriminatoire, perdaient ce comportement lorsque leur nourriture contenait des doses subléthales de DDT.

REVZIN (1966) utilisant le pigeon montre que l'endrine modifie de manière sensible les potentiels évoqués. Il est juste de préciser que les doses employées étaient supérieures aux doses que l'on trouve habituellement chez les oiseaux. Cet auteur pense que la grande sensibilité de la part des oiseaux est due à des troubles d'origine visuelle se traduisant par des déficiences du comportement.

### IV.3.3. Action tératogène

PALMER (1968) rapporte une expérimentation concernant des bovins abreuvés pendant six mois par de l'eau contenant 10 ppm d'Abate*, la consommation journalière était de 25 l environ ; deux des femelles ainsi traitées donnèrent chacune naissance à un veau porteur d'une opacité cornéenne bilatérale dont l'un était mort à la naissance et l'autre mourut à la 48 ème heure.

De telles anomalies déjà mises en évidence chez des rattes gestantes avaient été rapportées à la réduction des cholinestérases dans le cortex des foetus après exposition de la mère à trois organo-phosphorés. Cette étude avait aussi permis de montrer que les taux de mort-nés et de mortalité néo-natale étaient élevés dans la descendance des rats traités (FISH, 1966).

Des essais faits dans des conditions semblables avec des moutons n'ont montré aucun effet tératogène parmi les onze agneaux nés pendant l'expérimentation (Mc CARTY et al., 1968).

Les oiseaux aussi ont fait l'objet d'expérimentation concernant les effets tératogènes des insecticides.
ROGER et al.(1964) ont étudié l'action d'un groupe d'organo-phosphoré, les vinyl-phosphates. Ces auteurs ont injecté, avant l'incubation, de 1 mg à 10 mg de dicrotophos (Bidrin*) dans le jaune d'oeufs fertiles. Dans les cas extrêmes, les oisillons présentaient les anomalies suivantes : pas de plumes, un bec de perroquet, un raccourcissement et une déformation des pattes et du rachis, des oedèmes et un retard de croissance.

La sévérité des effets augmentait prog essivement avec les doses injectées et la précocité de l'injection ; une injection faite après 9 jours d'incubation n'avait pas d'effet évident.

Tous les symptômes ont été signalés avec d'autres vinyl-phosphates sauf le mévinphos, le Ciodrin* et le dichlorvos qui n'ont aucun effet même après une injection de 10 mg dans l'oeuf.

L'action tératogène du dicrotophos peut être diminuée ou même supprimée par l'acide nicotinique ou ses analogues, quand l'injection a lieu dans les six premiers jours de l'incubation ; on ne sait pas comment agissent ces substances chimiques qui par ailleurs ne modifient pas le métabolisme du dicrotophos.

Une étude récente de UPSHALL et al. (1968) n'a pas permis de mettre en évidence le mécanisme exact de la tératogénèse chez les oiseaux, mais apporte quelques idées nouvelles. Le degré de tératogénèse n'est pas parallèle au degré d'inhibition des cholinestérases. En effet, les agents comme le nicotinamide et le nicotinamide adenine dinucléotide, qui diminuent les malformations, ne modifient pas l'importance de l'inhibition des estérases. Mais les anomalies embryonnaires pourraient être dues à des carences nutritionnelles : il existe une membrane perméable entre le jaune et l'embryon qui ne laisse passer que les substances hydrolysées. Or le dicrotophos inhibe, en particulier, l'hydrolyse du glycérol et des esters phénoliques.

### IV.3.4. Action enzymatique

Pendant longtemps les insecticides organo-chlorés ont été considérés comme n'étant pas sujet à des interactions biologiques particulières, bien que la première observation chez l'animal date de 1954 (BALL et al.). Ces auteurs trouvèrent que la toxicité du parathion pour le rat était sept fois moindre après administration préliminaire de certaines doses d'aldrine ou de chlordane.

Ces dernières années, les exemples d'interactions biologiques entre les insecticides organo-chlorés, d'autres substances toxiques, certaines drogues ou même des substrats naturels se sont multipliés, surtout chez les mammifères. Les recherches biochimiques ont permis de mettre en évidence l'action des insecticides organo-chlorés sur plusieurs systèmes enzymatiques et surtout ceux des microsomes hépatiques.

- action sur les enzymes mitochondriales et les ATPases :

COLVIN et PHILIPS (1968) ont montré chez le poisson-chat (Ictalurus melas) l'inhibition par l'endrine de deux enzymes mitochondriales transporteurs d'électron : la succinate-déshydrogénase et la cytochrome-oxydase. Le degré d'inhibition est fonction de la concentration de l'endrine.

Les adénosine triphosphatases ou ATPases sont extrêmement importantes dans les processus métaboliques tels que transport de cations à travers la membrane cytoplasmique et phosphorylation oxydative, processus par lequel l'énergie provenant du catabolisme est convertie et emmagasinée sous forme d'énergie chimique dans les liaisons riches de l'adénosine triphosphate (ATP). L'inhibition de ces enzymes peut avoir des effets

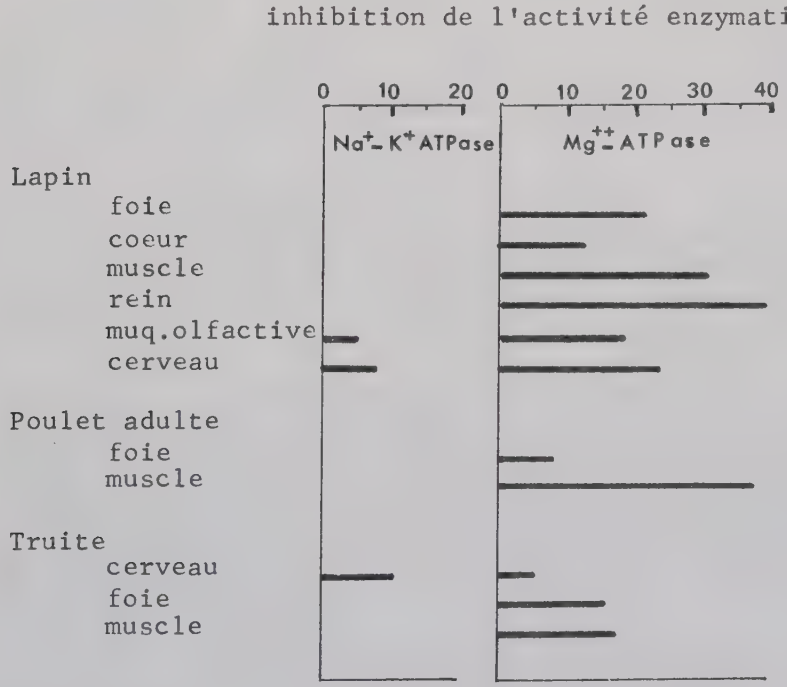
profonds sur les processus métaboliques.

Il existe plusieurs types d'ATPases : la Na+ - K+ ATPase inhibée par l'ouabaïne et la Mg++ ATPase non inhibée par les toni-cardiaques et dont on mesure l'activité par adjonction de ouabaïne au milieu.

La Na+ - K+ ATPase est trouvée exclusivement dans la membrane cytoplasmique et maintient par transport de cations le potentiel électrique de la membrane ; elle fait sortir le sodium et entrer le potassium contre un gradient de concentration et l'ATP sert de source d'énergie.

KOCH (1969 a et b) a pu isoler les membranes cytoplasmiques de la muqueuse olfactive par centrifugation différentielle et concentrer les enzymes. L'expérimentation montr l'effet inhibiteur de plusieurs insecticides organo-chlorés (DDT, chlordane, lindane, aldrine, dieldrine, et dicofol) sur les ATPases. La Mg++ ATPase est plus sensible que la Na+ -K+ ATPase vis à vis des insecticides ; ceci est surtout vrai avec le DDT, le chlordane et le dicofol qui ont une action semblable sur les types d'ATPases des différents tissus.

Le schéma suivant montre les variations de l'inhibition de la Na+ - K+ ATPase et de la Mg++ ATPase de différents tissus par le DDT. La concentration du DDT dans le milieu était de 23,5 µ Mole.




Variations de l'inhibition de la Na+ - K+ ATPase et

de la Mg++ ATPase par le DDT.

- action sur les microsomes hépatiques :

La plupart des substances ingérées, en particulier les composés lipo-solubles, sont métabolisées chez les mammifères par le foie grâce aux enzymes du reticulum endoplasmique, organite se présentant sous forme de microsomes in vitro.

Certaines des enzymes microsomiales sont des hydroxylases qui conduisent à des produits plus hydrophiles et par conséquent plus facilement éliminés par l'organisme.

Par leur propriété d'inducteur enzymatique, les insecticides, et en particulier les organo-chlorés, interviennent dans de nombreux métabolismes que nous allons étudier ci-après :

a) Le DDT ainsi que l'ont montré STREET et CHADWICK (1967) stimule, in vivo, chez le rat, la conversion de dieldrine en ses métabolites excrétés plus facilement. Les auteurs l'ont mis en évidence en dosant les métabolites du dieldrine marqué injecté chez des rats qui recevaient quotidiennement 50 ppm de DDT et chez des rats témoins. Le taux des métabolites radioactifs dans les fèces était de 40 à 50 % supérieur chez les rats recevant le DDT. Ceci indique une augmentation de biodégradation du dieldrine chez ces animaux.

b) De même les insecticides organo-chlorés peuvent influencer la toxicité de certaines drogues. Par exemple, comme l'ont montré WELCH et HARRISON (1966 le pré-traitement de rats avec le chlordane ou le DDT pendant 14 jours les protègent de lésions gastriques induites par de fortes doses de phényl tazone. De plus, ces insecticides les protègent également d'une dose léthale d'anticoagulant et antagonisent les effets toxiques de hautes doses d'hexobarbital (IKEDA et al. 1966).

D'après CONNEY et al. (1967) l'exposition minimum au DDT requise pour diminuer l'action hypnotique des barbituriques chez le rat atteint 10 à 15 µg de DDT par gramme de tissu adipeux ; on peut remarquer que cette concentration approche celle trouvée dans la population générale humaine.

Il faut noter que l'effet des organo-chlorés sur le métabolisme des drogues peut durer plusieurs semaines après cessation de l'exposition, phénomène probablement en rapport avec le stockage de ces insecticides dans le tissu adipeux. Comme l'a montré GHAZAL et al. (1964), le métabolisme de l'hexobarbital reste stimulé 65 jours après l'injection intra-péritonéale de 200 mg/kg de DDT chez le rat et revient à son niveau antérieur après 90 jours. Ce laps de temps est réduit à 20 jours après une injection de 40 mg/kg de dieldrine.

Un fait intéressant à noter est que l'action de faibles quantités de DDT sur le métabolisme des drogues n'est pas négligeable ; HART et FOUTS (1965) ont constaté qu'une dose de 5 ppm de DDT par jour dans les repas pendant trois mois provoquait une synthèse accrue des enzymes des microsomes hépatiques qui métabolisent l'hexobarbital et l'aminopyrine.

c) Les études les plus nombreuses concernent l'action des insecticides sur le métabolisme des hormones stéroïdes. On n'a pu toutefois jusqu'ici expliquer que certains des mécanismes de cette action. Nous allons faire une mise au point sur le cortisol, la testosterone et les oestrogènes.

- l'action du DDT et de son analogue l'o,p' - DDD sur le métabolisme du cortisol est controversé par les auteurs. En 1948, NELSON et WOODARD constatèrent que le DDD technique provoquait une atrophie du cortex surrénal chez le chien et plus tard d'autres auteurs (CUETO et BROWN, 1968) confirmèrent cette découverte. L'administration orale quotidienne de 50 mg/kg pendant 14 jours d'o,p' - DDD produisait une chute des hydroxy-17 -corticostéroïdes et une atrophie des zones réticulée et fasciculée, les cellules de cette dernière contenant de larges vacuoles et de petits noyaux. Au contraire, CONNEY et al. (1967), travaillant chez le cobaye et le rat, trouvèrent que l'o,p' - DDD stimulait in vivo la transformation du cortisol en hydroxy-6 $\beta$ cortisol. Ceci est expliqué par l'augmentation de l'activité des microsomes hépatiques qui métabolisent le cortisol en métabolites polaires. Ces auteurs pensent que l'action stimulante de l'o,p' - DDD sur l'hydroxyla - tion du cortisol ne peut pas diminuer l'excrétion urinaire des hydroxy-17 stéroïdes mais que le métabolisme accéléré du cortisol conduit à des composés hautement polaires peu extractibles par la méthode habituelle utilisant le chloroforme.

Actuellement l'accord sur le mode d'action intime de l'o,p' DDD n'est pas réalisé ; quoiqu'il en soit, ce composé est utilisé comme anticortisolique chez l'enfant, à la dose de 5 g/jour, en traitement pré-opératoire de l'hypercorticisme, ou comme palliatif quand l'intervention est impossible (CANLORBE et al., 1971).

En ce qui concerne la testostérone l'action des insecticides est variable selon que les expérimentations ont lieu in vivo ou in vitro (WELCH et al., 1967).

- l'addition in vitro d'insecticides : phosphorothionates tels que parathion, malathion et chlorthion, ou organo-chlorés tels que chlordane et DDT diminue la formation de métabolites polaires* de la testostérone.

Cette inhibition est fonction de la concentration du substrat en insecticide ; les concentrations de $10^{-5}$ M et de $10^{-4}$ M de phosphorothionate donnent lieu à une inhibition, respectivement de 30 et 70 % de la formation des métabolites polaires. Le chlordane et le DDT sont moins inhibiteurs puisque une concentration de $10^{-4}$ M provoque seulement une inhibition de 35 %.

Le paraoxon, analogue oxygéné et principal métabolite du parathion, a peu ou pas d'effet inhibiteur sur le métabolisme de la testostérone. Il ne semble pas exister, par conséquent, de relation entre l'effet inhibiteur et l'activité anticholinestérasique.

Le chlorthion est un inhibiteur plus puissant que le DDT ou le chlordane mais dans les deux cas la 16 $\alpha$ -hydroxylase est plus inhibée que la 6 $\beta$ -hydroxylase, la 7 $\alpha$ n'étant pas inhibée de façon appréciable.

- In vivo, on retrouve l'action inhibitrice du chlorthion sur le métabolisme des stéroïdes. L'injection intra-péritonéale de 50 mg/kg de chlorthion inhibe complètement la fonction de la hydroxy-16 $\alpha$ testostérone et un peu moins celle des hydroxy-6 $\beta$ ou 7 $\alpha$ testostérones.

* ces dérivés sont hydroxylés en 6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 16 $\alpha$ .

L'administration chronique à des rats mâles immatures de 25 mg/kg de chlorthion deux fois par jour pendant dix jours met encore en évidence une diminution de l'hydroxy-16$\alpha$ testostérone mais également une diminution des métabolites polaires de la pro estérone, de la désoxycorticostérone et surtout de l'oestradiol -17$\beta$dont les métabolites polaires ne représentent que 20 % par rapport au témoin.

Au contraire du chlorthion, l'administration d'insecticides organo-chlorés comme le DDT ou le chlordane pendant dix jours stimule le métabolisme de la testostérone, de l'oestradiol-17 $\beta$ , de la pro estérone et de la désoxycorticostérone en dérivés polaires.

Des études plus détaillées révèlent que l'administration chronique de ces organo-chlorés stimule surtout la 16 $\alpha$ hydroxylase et à un moindre degré les 7$\alpha$ et 6 $\beta$ hydroxylases ; par ailleurs, le DDT est un inhibiteur plus puissant que le chlordane.

Ces études suggèrent que le système enzymatique des microsomes hépatiques responsables de l'hydroxylation en 16 $\alpha$ de la testostérone diffère du système qui hydrolyse ce stéroïde en 6 $\beta$ ou 7 $\alpha$ . La diminution de l'excrétion de dérivés polaires de la testostérone sous l'effet de certains organo-phosphorés, ainsi qu'une étude récente (MURPHY et DUBOIS, 1957) indiquant que la testostérone inhibe l'oxydation des phosphorothionates par les microsomes hépatiques, font penser qu'il existe une compétition entre ces organo-phosphorés et la testostérone pour la même enzyme.

Il existe des drogues qui modifient le métabolisme de la testostérone comme le font les organo-chlorés. (LEWIN et al., 1969). Ainsi le traitement de rats immatures par le phénobarbital pendant plusieurs jours avant une injection de testostérone inhibe l'effet de croissance de cet androgène sur les vésicules séminales, comme le fait le chlordane. Le phénobarbital diminue l'action des androgènes en augmentant leur métabolisme par induction enzymatique des microsomes hépatiques.

BURLINGTON et LINDEMAN, dès 1950, ont émis l'hypothèse que le p,p' - DDT avait une action oestrogénique car il diminuait la croissance testiculaire et inhibait le développement des caractères sexuels secondaires chez le jeune coq.

Par ailleurs, on sait depuis plusieurs années que l'administration chronique de DDT à l'animal augmente l'activité des enzymes des microsomes hépatiques qui hydroxyle l'oestradiol-17 $\beta$ , l'oestrone et d'autres oestrogènes (KUNTZMANN et al., 1964). Cette action est associée avec l'augmentation du métabolisme des oestrogènes in vivo et avec une action diminuée des oestrogènes sur l'utérus (LEVIN et al., 1968 a). Une étude ultérieure (WELCH et al., 1969) mit en évidence que le DDT technique* et plusieurs de ses analogues augmentaient le poids de l'utérus, propriété caractéristique des oestrogènes:

Chez la femelle immature de rat, l'injection de 50 mg/kg d'o,p' - DDT, de DDT technique, de méthoxychlore ou de p,p'-DDT augmente six heures après le poids de l'utérus de 49,43,37 et 28 % .

Une injection 50 fois moindre, c'est-à-dire 1 mg/kg d'o,p'-DDT ou 5 mg/kg de DDT technique augmente encore de façon significative le poids

* Nous rappelons que le DDT technique contient 79 % de p,p' - DDT, 20 % d'o,p' - DDT et 1 % d'autres analogues.

de l'utérus de la rate immature ; le p,p' - DDD et le p,p' -DDE sont inactifs. Puisque l'o,p' - DDT a une action oestrogénique plus puissante, celle du DDT technique semble être expliquée par les 20 % d'o,p' - DDT.

Comme cet insecticide et ses analogues agissent-ils sur le poids utérin ? Non pas en modifiant le métabolisme ni par l'intermédiaire des oestrogènes endogènes puisque cette augmentation survient même chez des rates adultes ovariectomisées, mais par une action semblable aux oestrogènes ; ainsi comme pour l'oestradiol-17 $\beta$ , l'injection d'o,p' - DDT, de DDT technique ou de p,p' - DDT chez la rate augmente l'incorporation in vitro du glucose marqué dans les lipides, les protéines, l'acide ribonucléique de l'utérus.

Autre action des organo-chlorés sur les rats femelles : ils diminuent in vivo la teneur en oestradiol-17 $\beta$ de l'utérus. Cette observation laisse penser que le DDT et plusieurs de ses analogues peuvent entrer en compétition avec l'oestradiol-17 $\beta$ pour les sites actifs dans l'utérus.

Sachant que le tétrachlorure de carbone potentialise l'action des drogues et des oestrogènes par inhibition de leur métabolisme, WELCH et al. (1969) ont constaté que le tétrachlorure de carbone inhibe l'action de l'o,p'-DDT et du DDT sur l'utérus. Cette remarque suggère que ces composés exercent leur action oestrogénique après avoir subi, sous l'effet des enzymes hépatiques, une conversion en un métabolite actif. Puisque la plupart des oestrogènes connus possèdent un groupement phénolique hydroxylé, il est possible que les analogues du DDT soient hydroxylés sur le cycle benzénique pour former les métabolites oestrogéniques. On sait par ailleurs que chez le rat, le p,p' - DDT est dégradé en métabolites phénoliques in vivo et in vitro (JENSEN et al. , 1957). Il serait par conséquent intéressant de déterminer si ces métabolites ont une activité oestrogénique.

Une étude de FISHER et al. (1952), peut être considérée comme un début de preuve de l'hypothèse de WELCH exposée précédemment. En effet, elle signale que si le p, p' - DDT ou le méthoxychlore ne maintenaient pas l'oestrus chez les rats ovariectomisés, l'analogue hydroxylé du DDT, le bis- (p-hydroxyphényl)- trichloro 1,1,1, éthane le permettait.

Par ces troubles du métabolisme hormonal, mis en relief au cours des expérimentations, on a voulu expliquer certains phénomènes pathologiques constatés chez les animaux sauvages encore plus soumis, par le jeu des chaînes alimentaires, aux contaminations par les insecticides que les animaux domestiques.

Le métabolisme du calcium, contrôlé par les stéroïdes, est plus particulièrement affecté. En 1967, RATCLIFFE suggéra que la contamination par les pesticides pouvait être responsable de la décroissance d'épaisseur des coquilles d'oeuf et de la fréquence accrue de la casse des oeufs chez certains oiseaux ; en effet, le métabolisme du calcium chez les oiseaux est potentiellement sensible à tout produit chimique qui perturbe la régulation hormonale.

On peut comparer ces résultats aux observations d'HICKEY et ANDERSON (1968). Ces deux chercheurs ont analysé l'épaisseur de la coquille

des oeufs de trois espèces de rapaces dont les effectifs ont baissé de manière significative. Ils ont pu mettre en évidence que la décroissance de l'épaisseur de la coquille avait débuté en 1947. L'analyse des oeufs de goélands a montré les mêmes résultats ; et de plus, cette décroissance était parallèle à l'augmentation des résidus d'organo-chlorés.

Ces observations et ces expérimentations peuvent expliquer la baisse du taux de reproduction de certaines espèces, d'autant plus que les études de HICKEY et ANDERSON sur le comportement des rapaces l'ont confirmé, des oiseaux souffrant de troubles calciques brisent leurs oeufs pour en manger la coquille.

WURSTER et WINGATE (1968) ont trouvé 6,5 ppm de DDT dans les oeufs de pétrel des Bermudes (Pterodroma cahow), maillon terminal d'une chaîne alimentaire pélagique. Ce fait illustre le niveau de contamination du milieu marin. Depuis 1958, le taux de reproduction des pétrels a décliné de 3,5 % par an, ce qui rend probable l'extinction de cette espèce en 1978.

Il est vraisemblable, toutefois, que ce mécanisme de baisse du taux de reproduction n'est pas universel. En effet, si le DDT ou ses métabolites perturbent le métabolisme du calcium, cette altération peut prendre des aspects différents. JEFFERIES (1969) vient de montrer, par exemple, que le DDT provoquait chez les bengalis (Lonchura striata) un hyperthyroïdisme et la ponte d'oeufs à coquille plus épaisse. Cependant, ce dernier auteur en 1967, avait constaté chez la même espèce une corrélation significative entre la prise de p,p' - DDT et un retard de l'ovulation. Il interprète ceci comme une perturbation hormonale provoquée par l'insecticide qui serait ainsi responsable de la diminution de la fécondité.

Cette étude suggère fortement que le DDT et ses analogues diminuent, par différents mécanismes, la fertilité des oiseaux et d'autres animaux sauvages. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires avant qu'une relation de cause à effet puisse être établie avec certitude et pour déterminer la signification physiologique réelle de cette action chez l'animal et l'homme exposés à ces substances.

## V. DISPOSITIONS POUR PALLIER LE DANGER DES INSECTICIDES CHIMIQUES

Après avoir étudié la toxicité immédiate des insecticides et leurs effets à longue échéance qui ne sont pas un danger moindre, nous allons voir les dispositions prises pour protéger la santé humaine contre les risques liés aux pesticides chimiques. La réglementation concernant l'utilisation des insecticides tend à la fois à limiter autant que possible l'usage de ces produits et à établir des normes destinées à garantir le consommateur contre des quantités nocives de produits toxiques. Dans une deuxième partie nous exposerons les moyens de lutte antiparasitaire autres que les moyens chimiques.

### V.1. La législation.

Il existe des lois sur les pesticides dans de nombreux pays, mais si les principes de base des diverses lois ne sont par très différents les uns des autres, ces pays ne les appliquent pas tous de la même façon.

Certains pays se préoccupent de la sécurité et de l'efficacité, d'autres ne s'intéressent qu'à un des deux aspects. Dans certains pays, l'étiquette du produit est la seule source d'informations concernant la sécurité pour l'opérateur, dans d'autres la loi place la responsabilité de la sécurité du personnel sur le chef de l'exploitation.

Dans de nombreux pays, on accorde un permis pour des essais temporaires en plein champ avec des pesticides nouveaux en expérience.

Dans certains pays, l'organisme d'homologation fait en laboratoire des examens critiques des nouveaux produits, mais il est rare qu'un gouvernement reprenne les études toxicologiques déjà effectuées par l'industrie.

Dans la plupart des pays développés les risques pour la faune, en particulier pour les abeilles sont pris en ligne de compte. On y insiste en général sur la vérification de l'étiquette pour s'assurer qu'il y a suffisamment d'indications pour une utilisation sûre et efficace : symboles indiquant le degré de toxicité, noms communs ou chimiques afin de pouvoir identifier facilement les matières actives et recommendations médicales concernant l'antidote.

Tous les pesticides sont toxiques envers certaines formes de la vie, sinon ils n'auraient aucune valeur pratique. Pour leur homologation on devrait disposer de nombreuses données concernant leur toxicité à l'égard de diverses espèces d'animaux de laboratoire, et les dangers potentiels envers l'homme devraient être révélés dès le début de leur mise au point. Logiquement, la validité de toute étude sur la toxicité dépendra de l'utilisation proposée et du degré d'exposition humaine au produit chimique et à ses résidus.

La règlementation sur les pesticides a débuté vers 1920. Chaque pays a mis au point sa propre législation s'adaptant à son système légal, à son économie et aussi au tempérament de ses habitants. Une réforme en faveur d'un nouveau système de législation uniforme est par conséquent utopique. Cependant, on pourrait obtenir un certain degré de coordination de

cette législation et de l'attitude de ceux qui doivent la mettre en oeuvre dans les pays en voie de développement, en rendant efficace un système d'homologation.

L'homologation d'un pesticide, précédée par des essais montrant qu'il est à la fois utile, efficace et sûr, fut exigée pour la première fois aux USA par la loi fédérale sur les insecticides, fongicides et rodenticides de 1947, modifiée en 1959, qui autorise et contrôle tous les pesticides chimiques utilisés dans la production ou le stockage agricoles.

L'addition de substances toxiques aux aliments n'est pas récente, elle a fait l'objet, en France, de mesures et de lois dès 1268. Mais ce n'est qu'avec l'apparition et l'essor des insecticides organiques de synthèse que l'attention des toxicologues et des hygiénistes fut attirée par la quantité et la qualité des produits appliqués aux cultures alimentaires et par la contamination de l'environnement par les organo-chlorés. Etant donné la dissémination de ces insecticides, il n'est pas surprenant qu'un certain nombre d'organismes internationaux répertoriés par MILLER (1967) se soient intéressés à ce problème. L'O.M.S. en particulier publie dans un rapport (1969) la législation comparée de plusieurs pays ; elle coopère aussi avec les autres organismes internationaux concernés par le contrôle des pesticides.

Ainsi, O.M.S. et F.A.O. ont préparé depuis 1966, en comité mixte, les compléments au Codex Alimentarius concernant les résidus.

Une première réunion commune, en 1961, du Comité F.A.O. d'experts de l'utilisation des pesticides en Agriculture et du Comité d'experts O.M.S. sur les résidus a recommandé un programme d'étude, pour évaluer les risques pour le consommateur et établir les niveaux de tolérance des pesticides.

Un Comité mixte O.M.S. , F.A.O. , et B.I.T. (*) a préparé des "directives pour la législation concernant les prescriptions pour la commercialisation des pesticides".

La F.A.O. publie régulièrement des informations sur la législation des additifs alimentaires, incluant les pesticides, et une série de monographies sur le contrôle de ces additifs.

Un Comité de médecine du travail OMS-BIT (1962) a trait à la protection des ouvriers agricoles vis-à-vis des produits chimiques toxiques. Le B.I.T. a aussi édité, parmi d'autres, un manuel sur la sécurité et la santé dans les travaux agricoles (1965, chap. 15, Pesticides).

Enfin, une coopération étroite entre OMS et IMCO (Organisation Intergouvernementale Consultative Maritime), qui a débuté en 1968, concerne les risques de contamination d'aliments par des pesticides au cours de leur transport et stockage.

Le Conseil de l'Europe dans le cadre de la CEE (Communauté Economique Européenne) met actuellement au point un système unifié de contrôle de vente et d'utilisation des pesticides à travers ses sous-comités traitant des substances toxiques en Agriculture.

(*) B.I.T. Bureau International du Travail.

La législation pour être efficace doit intervenir dans plusieurs domaines : protection de l'ouvrier qui fabrique et répand le produit, celle de l'utilisateur (*) sensu lato et celle du consommateur d'aliments contaminés. C'est ce dernier domaine qui nous intéressera surtout, le premier faisant l'objet d'une règlementation non particulière aux insecticides, mais entrant dans le cadre de la prévention des maladies professionnelles.

Une législation idéale devrait être basée sur l'évaluation, pour tous les pesticides, de la dose quotidienne acceptable et aussi de la fréquence des prises ; actuellement, elle n'a été déterminée que pour un petit nombre d'entre eux ; de plus, elle est calculée en tenant compte uniquement des résidus du toxique initial et de quelques-uns des principaux métabolites ; cependant, il peut y avoir dans la plante des recombinaisons plus toxiques que les résidus dosés car comme nous l'avons vu, dégradation n'est pas nécessairement synonyme de diminution de toxicité.

Pour que la dose quotidienne acceptable puisse être contrôlée, il faudrait disposer de laboratoires spécialisés pouvant effectuer les analyses dans des délais relativement brefs, ce qui n'est pas encore réalisé dans la plupart des pays. L'évaluation des résidus peut aussi se faire par la concentration maximum admissible dans l'alimentation. Quelques valeurs seulement ont été fixées en France : l'arrêté du 9 mars 1953 fixe à 1 mg par kilo les résidus de lindane dans la farine. La circulaire du 8 juillet 1964 fixe les résidus admissibles de malathion à 8 ppm dans les grains de céréales et le pain, et à 2 ppm dans la farine.

Actuellement, pour des raisons de commodité, les mesures de législation consistent en méthodes préventives se fondant sur le fait que d'une manière très générale la quantité de résidus retrouvés à la récolte dépend des quantités de produit appliquées et du laps de temps écoulé entre le dernier traitement et la récolte. L'appréciation du temps nécessaire pour que les résidus retrouvés soient tolérables est très variable d'un pays à l'autre, ce qui explique la diversité des législations suivant les pays.

Nous allons donner quelques exemples de la règlementation en vigueur en France, puis indiquer les vicissitudes auxquelles se heurte l'élaboration d'une législation internationale. L'exemple du DDT nous permettra de montrer les arcanes d'une procédure qui est loin d'être fortuite...

a) Règlementation française des pesticides agricoles

L'utilisation des pesticides en Agriculture est, du moins en principe, strictement règlementée en France. Cette législation, basée sur la loi 525 du 2/11/1943 et ses nombreux compléments fournit un cadre pour le contrôle, incluant l'étiquetage et les dénominations des pesticides et établit des conditions d'utilisation dont l'intention est d'assurer un minimum de risques pour l'utilisateur et un taux le plus bas possible de résidus dans les produits alimentaires.

(*) Par "utilisateur" nous entendons l'usage domestique, non agricole qui ne relève d'aucune règlementation. Cet aspect a été exposé et discuté par LE MOAN (1969).

Les termes "produits phytosanitaires" et "pesticides agricoles" des textes officiels ne doivent pas faire perdre de vue que l'élevage aussi est concerné et non seulement la production végétale.

Comme source d'information, nous avons choisi des études de SZAKVARY (1965), de TRUHAUT (1966) et de MOREAU et al. (1969) concernant les produits phytosanitaires utilisés en agriculture.

Le principe général le plus important en matière de législation est celui spécifiant qu'aucun pesticide ne doit être employé en Agriculture sans avoir été légalement autorisé ; ce principe comporte comme corollaire que l'emploi de tout pesticide non autorisé est interdit. En ce qui concerne les conditions d'autorisation, la plus importante est l'existence de données adéquates permettant de conclure à l'absence de nocivité pour les consommateurs. Il est souvent difficile d'affirmer cette absence de nocivité si les expérimentations ont été insuffisantes ou incomplètes, mais au cas où certains produits phytosanitaires sont reconnus posséder une haute potentialité toxique, l'emploi n'est pas autorisé et la substance est inscrite au tableau A des substances vénéneuses. Si leur utilisation s'avère indispensable dans certains cas exceptionnels, les conditions sont fixées de façon très rigoureuse après avis de la Commission d'Etude de l'Emploi de Toxiques en Agriculture (établie dès 1934) et ces substances doivent faire l'objet d'arrêtés spéciaux.

Mentionnons ici le cas particulier des cultures de champignons auxquelles on applique encore et sans discrimination, de l'HCH, du DDT, du chlorfenvinphos = Birlane*, Supona* (100 ppm) pour contrôler leurs parasites : par exemple mouches qui pondent leurs oeufs dans le compost (Sciaridés :Lycoriella sp. et Phorides : Megaselia sp.), mouches qui produisent des galles (Heteropeza pygmaea et Mycophila speyeri) etc. Une législation particulière et un contrôle rigoureux s'imposeraient dans un domaine où la santé du consommateur est fortement menacée.

Dans certains cas, l'autorisation d'emploi d'un pesticide peut être limitée à des cultures non vivrières, par exemple l'emploi du sulfotep est restreint aux cultures florales en serres ; il peut être interdit, comme l'aldrine et le dieldrine, sur les cultures maraîchères. De même le diméfos est prohibé pour toutes cultures, sauf pour le houblon et par arrosage au collet, avec interdiction durant les 60 jours précédant la récolte.

En ce qui concerne le laps de temps écoulé entre l'application et la récolte, la législation prévoit que l'application du parathion et divers autres insecticides organo-phosphorés doit être suspendue deux semaines avant la récolte ; en revanche, dans le cas d'organophosphorés volatils tels le mevinphos, la période d'interdiction n'est que de sept jours.

Au total, la législation française donne encore la préférence à l'interdiction d'applications avant les récoltes pour une période définie, plutôt que de formuler des seuils permissibles pour les résidus dans les produits destinés à la consommation. Un premier décret (JO./3 août1971, p. 7699) indique que seront fixées pour chaque catégorie de denrées alimentaires et de boissons les teneurs en résidus de produits utilisés en agriculture ou en élevage.

Cependant, on devra s'acheminer vers cette solution quand deviendront effectives les mesures préconisées par les autorités du Marché Commun Européen, portant sur l'harmonisation entre les législations relatives aux pesticides des divers états membres.

Parmi les modalités techniques d'application, l'épandage au moyen d'appareils générateurs d'aérosols terrestres ou aériens a fait l'objet de prescriptions destinées à protéger les individus et cultures des zones non visées, en particulier le système hydrographique, les abeilles, les réserves naturelles (arrêtés du 5/3/1954, du 11/1/1957, du 15/4/1957 et du 21/4/1959).

Les intoxications dues à la manipulation de produits phytopharmaceutiques, tant au niveau de la production que de leur utilisation, ne sont pas encore clairement incluses dans les textes traitant des maladies professionnelles. Ainsi, les mesures de prévention, de protection et d'hygiène, élaborées pour des risques qui ont graduellement disparu, doivent être adaptées aux maladies nouvelles apparaissant à la faveur du progrès technologique et de l'usage de produits chimiques nouveaux, pesticides en l'occurence. Ces mesures nouvelles, souvent déjà connues dans leurs principes, doivent être prescrites et adaptées avant que ne se manifestent des symptômes pathologiques. D'où l'extrême nécessité d'une étude expérimentale approfondie de la toxicité des pesticides nouveaux avant qu'ils ne soient préparés à l'échelle industrielle et diffusés. C'est ce qu'a fait ressortir le 9ème Congrès National de Médecine du Travail (Le Havre, mai 1966).

b) Le problème du DDT et ses prolongements internationaux.

Nous estimons d'abord nécessaire de donner quelques éléments réalistes pour faire le point.

Il aura été produit, depuis 1942 jusqu'en 1974, 2,8 millions de tonnes de DDT, dont la moitié aux USA. Dans ce pays, la production a atteint 81.500 T en 1963, 60.000 T en 1969 et 30.000 T en 1970. Environ 70 % de ces tonnages ont été utilisés hors des USA, notamment pour la lutte contre les maladies.

Aux USA encore, on estime à 0,32 kg/ha/an la dose appliquée aux terres de culture vers 1960, qui dans leur ensemble (850.000 km2) retiennent environ 145.000 T de DDT. La durée de vie du DDT dans les sols est estimée à 5, 3 ans, avec des extrêmes allant de 4, 3 à 10.

La quantité de DDT fixée dans les biomasses, à l'échelle du globe (5.400 T.) selon le tableau ci-après, représente une part relativement faible de ce qui est retenu ailleurs dans la biosphère, et est faible aussi par rapport au DDT produit (1/30).

WOODWELL et al. (1971) ont établi un modèle de la circulation du DDT dans la biosphère et ceci avec deux hypothèses : selon que l'usage du DDT tendra vers 0 vers 1974 ou qu'il continuera à s'accroître. On ignore les raisons qui, heureusement, ont maintenu faible l'absorption de DDT par la biomasse globale, évitant des effets plus sévères. Ce qui est certain, c'est qu'on a utilisé d'énormes quantités de DDT sans avoir aucune notion de la capacité de tolérance de la biosphère.

| | Biomasse sèche T X $10^9$ | Teneur en DDT (ppm) | DDT Total fixé T |
|---|---|---|---|
| Biomasse végétale | | | |
| Sur terre : | | | |
| Lacs et rivières | 0,04 | 0,01 | 0,4 |
| Marais et tourbières | 24 | 0,001 | 24,0 |
| Végétation naturelle | 1814 | 0,0001 | 181,4 |
| Agriculture | 14 | 0,1 | 1400,0 |
| Total terrestre | 1852 | | |
| Dans les océans : | | | |
| Algues libres du large | 1 | 0,1 | 100 |
| " du plateau continental | 0,3 | 1,0 | 300 |
| " fixées | 2 | 1,0 | 2000 |
| Total océan | 3,3 | | 2400 |
| Total plantes | 1855 | | 3906 |
| Biomasse animale | | | |
| Sur terre : | | | |
| Mammifères sauvages | 0,009 | 1 | 9 |
| " domestiques | 0,17 | 1 | 170 |
| Homme | 0,3 | 1 | 300 |
| Oiseaux | 0,00024 | 1 | 0,2 |
| Dans les océans : | | | |
| Poissons | 0,65 | 1 | 650 |
| Mammifères | 0,055 | 1 | 55 |
| Autres | 3,02 | 0,1 | 302 |
| Total animaux | 4,20 | | 1486 |

Toutefois, des réactions vis à vis de l'usage indiscriminé du DDT se font entendre, surtout vers 1969. Une vigoureuse campagne visant son interdiction est mise en route en Suède par G. LOEFROTH. En effet, on s'est inquiété d'avoir trouvé 150 ppb de DDT dans le foie et la graisse des pingouins de terre Adélie, fait qui illustre la distribution à l'échelle du globe de ce pesticide. Et l'on a reconsidéré les assertions d'inocuité de doses fortes absorbées par l'homme (ORTELEE, 1957, LAWS et al., 1967 : 18 à 36 mg/jour/plusieurs années).

Nous donnons ci-après quelques références, ayant trait à la polémique au sujet du DDT autour des années 1969/70 :


WIGGLESWORTH W.B. -DDT and the balance of Nature. Atlantic monthly, 176, 107, 1945.

W.McMILLEN - Bugs or people. N.Y.,Appleton Century, 1965.

CARTER L.J. -Environmental pollution : Scientists go to court, 158 (3808) : 1552-1556, 1967.

NICHOLSON H.P. - Pesticide pollution control. Science, 158 (3803) : 871-876, 1967.

ANON - Pollution costs money. Engineering, 206 (5352) : 708, 1968.

JENKINS D.H. - Pesticides and man's environment. Americ. Forests, 75 (1) : 30-31, 1968.

JENSEN S. Environmental problems. Fauna Flora, Uppsala, 63(5): 190-195, 1968.

BAILEY J.B., SWIFT J.E. - The need for pesticides. Pest Control oper. news 28 (12) : 10, 24-27, 29.

MEHTA P.R. - Pesticide use and health hazards. Pesticides 1 (6): 15-22, 1968.

SWAREN V. Noteworthy poisons which are pesticides. Fauna Flora, Uppsala 63 (5): 199-205, 1968.

BARNES J.M. - Poisons that hit and run. New Scientist 38 (6) : 619, 1968.

SALIBA L.J. The pesticide problem in developing countries. Int. Pest. Contr. 10 (1): 10-13, 1968.

ANON.- No serious problem with pesticide residues. Fruit world market grower 69 (11) : 44, 1968.

ANON.- More about the pesticide residue problem. Farm res. news 9(5): 106,1968.

ANON.- Pesticide residues are not a problem. Austral. Sugar J. 60(10):547,1969.

ANON.- University of Wisconsin Scientists discuss insecticides and pollution. Cons. Fert. Plant Food Industr. 118 (3) : 8-9, 1969.

ABELSON P.H. Persistent pesticides. Science 164(3880) : 633, 1969.

ROBINSON J. - The burden of chlorinated hydrocarbon in man J.canad. Medic. assoc. 100 : 180-191, 1969.

CARTER L.J. DDT : the critics attempt to ban its use in Wisconsin. Science, 163, (3967) : 548-551, 1969.

ANON.- They want to ban DDT. Americ.veg. grower 17(6) : 24, 49, 1969.

ANON.- Pesticides and catastrophe. New Scientist, dec 5th, 1969.

RISEBROUGH R.W. Chlorinated hydrocarbons in the global ecosystems. Dans : Chemical fallout. Edit G.Berg M.W.Miller. Thomas,Springfield, Ill, 1969.

GILLETTE R. DDT in field and courtroom, a persistent pesticide lives on. Science, 174, (4014) : 1108-1110, 1971.


En France, par arrêté du 15 octobre 1969, l'emploi du DDT est interdit pour la désinsectisation des étables et de tous locaux servant au logement des animaux domestiques ou à la préparation de leur nourriture.

Il est à remarquer que cette décision de restriction est prise conjointement par les Ministres de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale, de l'Agriculture et du Développement Industriel et Scientifique.

La Grande-Bretagne, (Comité WILSON, Comité consultatif sur les pesticides, 1969), la Suède et l'Allemagne tentent de limiter l'emploi du DDT.

Aux USA, en novembre 1969, Clifford HARDIN, Secrétaire du Ministre de l'Agriculture parle d'annuler l'approbation du DDT comme pesticide et prévoit son élimination fin 1971.

En janvier 1970, W. RUCKELSHAUS, Administrateur de l'EPA. (Agence de Protection de l'Environnement) annonce que son agence commencerait à annuler le permis pour l'usage du DDT dans tous les produits pesticides vendus aux USA.

Cependant, et malgré la recommendation d'une cour fédérale, il ne le fait pas, allégant qu'il n'y avait pas de menace immédiate pour la santé humaine . En 1970, 10.000 T de DDT au moins sont utilisés aux USA. (coton, agrumes, soja, arachides). L'épandage est poursuivi malgré les restrictions du nombre d'usages autorisés et les déclarations visant la réduction massive ou l'interdiction de vente du DDT aux USA.

E.M. SWEENEY, Avocat de la Commision Fédérale sur les pesticides, est favorable à l'industrie au cours du procès d'appel intenté par celle-ci et prend position contre l'EPA.

En six mois d'audiences publiques, les 70 volumes d'actes et de témoignages disent l'ampleur du débat

La loi de politique nationale de l'environnement (NEPA, 1969), la création de l'EPA (1970), la loi sur l'atmosphère (Clean air act, 1970) et celle du contrôle fédéral de la pollution de l'eau (1971) ont fait de la protection de l'environnement une affaire politique majeure, tendant à contrôler les projets et les lois.

Cependant, l'administration ne soutient pas l'EPA ; le 8 novembre 1971, par intervention de l'industrie, la loi sur les pesticides est rejetée par le comité sur l'Agriculture. Dans la classification : pesticides d'usage général, d'emploi restreint et d'emploi par autorisation spéciale, ce dernier groupe est supprimé. Mais une indemnité sera versée au producteur dont les pesticides auront été prohibés et les problèmes scientifiques éventuels seront soumis à l'Académie Nationale des Sciences et non pas à l'EPA.

En octobre 1970, le Fonds de Défense de l'Environnement (EDF) a mis en accusation la Montrose Chemical Corporation, plus grand fabricant mondial de DDT dont les décharges dans le système d'égoûts de Los Angeles connecté à l'Océan Pacifique étaient à l'origine de graves contaminations dans la baie de Santa Monica. L'on trouvait plus de 1 000 ppm de DDT dans le foie des poissons (limite de tolérance autour de 5 ppm) et le pélican brun était menacé d'extinction : 4 pélicans nés dans 1 000 nids en 1969 et un seul dans 500 nids restants en 1970. En juin 1971, la société a pris des mesures efficaces de prévention et la plainte fut retirée. De 250 T de gadoues, 2 ½ T. de DDT furent extraites et les décharges se font maintenant par infiltration sur des sols situés sur des roches imprégnables, ce qui évite des suintements. Mais le DDT déposé aura-t-il disparu, quand une érosion éventuelle remettra au jour les strates de sols infiltrés ?

La bataille autour du DDT fut réanimée par N.E. BORLAUG (Prix Nobel, 1970), au cours de fréquentes visites à Washington. Le 8 novembre 1971, à Rome, devant la FAO, il accuse les défenseurs de l'environnement, auteurs selon lui d'une propagande présumée "hystérique, irresponsable" et d'une "campagne d'intimidation contre des pesticides, qui sont d'importance vitale pour la préservation de la Santé publique et la production d'aliments pour les millions d'affamés du monde". Il estime que le DDT n'est pas dangereux pour l'homme et rappelle son efficacité dans la lutte antipaludique des 25 dernières années. Il prévient que l'interdiction aux USA serait suivie de campagnes pour l'interdiction dans tous les autres pays et que l'élimination du DDT serait l'amorce pour la suppression des autres pesticides. Il déclare : "si les défenseurs de l'environnement réussissent leur plan, alors le monde sera soumis à l'apocalypse de la famine et non à celle de l'empoisennement chimique".

En 1971 à Jyväskyla, en Finlande, lors d'une réunion sur la pollution dans les pays en voie de développement, on a dit que la "proscription du DDT équivaudrait à une mesure de génocide" et dès maintenant les délégués des pays du tiers-monde à le Conférence des Nations-Unies sur l'Environnement Humain (Stockholm, juin 1972) ont fait annoncer leur hostilité à toute mesure restrictive visant le DDT.

Ces opinion outrancières appelèrent des réactions. Entre autres, celle de SL. MANSHOLT, président pour l'Agriculture de la commission exécutive du Marché Commun Européen. Il rapporte l'inquiétude justifiée des agriculteurs européens au sujet des nuisances liées au DDT et qualifie d'hystériques elles-mêmes les accusations de BORLAUG.

Entre-temps, l'OMS continue à utiliser le DDT comme l'agent le plus efficace et le moins onéreux pour contrôler le paludisme. L'EPA a admis que les restrictions éventuelles sur les pesticides aux USA n'affecteraient pas les exportations de ces produits : 90 % du DDT acheté par l'OMS et le programme d'aide des Etats-Unis à l'étranger pour le contrôle des moustiques est manufacturé aux USA.

Aux USA, le DDT est surtout utilisé dans le Sud, pour le contrôle des parasites du coton. Une mesure de restriction serait impopulaire chez les fermiers dans une année électorale. De plus, J.L. WHITTEN, parlementaire et président du sous-comité sur les pesticides, est un des défenseurs les plus tenaces de la lutte chimique contre les parasites. Il gère le budget de l'EPA. Alors, les pressions auxquelles est soumise cette agence se comprennent.

RUCKELSHAUS, dans ces conditions, ne peut qu'assouplir les restrictions prévues et recommander au plus des mesures pour un usage sélectif du DDT. De toute manière, l'industrie des pesticides chimiques fera à nouveau appel en justice (Chiffre d'affaires 1968 : 670 millions de dollars).

Ce n'est que fin 1973 que le sort du DDT sera scellé définitivement ou sa survie assurée.

## V.2. Autres moyens de lutte contre les insectes.

Considérés pendant longtemps comme une arme absolue, les insecticides synthétiques on dû leur immense succès à leur bas prix relatif, à la commodité et à l'universalité de leur emploi : cependant, l'apparition des phénomènes d'accoutumance et de résistance des insectes, la menace de la toxicité des résidus dans les chaînes alimentaires ont fait reconsidérer le problème de la lutte contre les insectes, et remettre en valeur les méthodes de lutte biologique dont les premières applications datent du milieu du siècle dernier.

La définition traditionnelle, restrictive, de la lutte biologique, donnée par BALACHOWSKY en 1951, se rapporte uniquement aux méthodes qui consistent à détruire les insectes nuisibles par l'utilisation rationnelle de leurs ennemis naturels appartenant, soit au règne animal, soit au règne végétal. Cette définition a été récemment élargie par BEIRNE (1963) qui caractérise la lutte biologique comme l'utilisation directe ou indirecte, par l'homme, d'agents biologiques pour prévenir, réduire ou éliminer les dommages causés à lui-même, à ses productions ou à ses biens par des organismes vivants (JOHNSON, 1972).

La lutte biologique est fondée sur deux principes : la sauvegarde de l'écosystème et l'intervention en fonction des seuils de nuisibilité économique et sanitaire des ravageurs et des parasites.

Nous étudierons les divers agents biologiques qui ont déjà été utilisés et ceux qui sont promis à un développement probable.

### V.2.1. Les animaux entomophages.

Comme leur nom l'indique, ces animaux ont pour caractéristique essentielle de se nourrir aux dépens d'insectes. Bien que l'entomophagie existât principalement chez les insectes, on la trouve aussi chez certains vertébrés.

Le groupe des entomophages est divisé classiquement en deux catégories : les prédateurs et les parasites.

On appelle "prédateur" un animal qui détruit sa proie par attaque directe et consomme un certain nombre d'individus de l'espèce-hôte dans le cours de sa vie.

Le "parasite" est un insecte qui, au stade larvaire, se développe intérieurement (endoparasite) ou extérieurement (ectoparasite) aux dépens d'un seul individu d'une autre espèce qui est l'espèce-hôte.

Le parasitisme est limité au stade larvaire, l'adulte menant généralement une vie libre au cours de laquelle il se nourrit d'une manière différente de la larve. C'est le cas des Coccinellidae et il existe même des formes exclusivement phytophages à l'état adulte (cas des Syrphidae).

Dans la pratique, il est souvent malaisé d'établir une démarcation stricte entre "parasite" et "prédateur" ou d'obtenir une concordance exacte avec les définitions que nous venons de donner.

Signalons encore que les espèces bénéfiques entomophages peuvent être elles-mêmes attaquées par des consommateurs du niveau trophique suivant, ou "hyperparasites" dont la présence peut tenir en échec les auxilliaires présents ou anéantir les promesses d'une introduction de parasite utile.

a) Les vertébrés entomophages.

Un certain nombre d'espèces de vertébrés entomophages participe à l'autorégulation des biocénoses. BUCKNER (1966) a résumé le rôle des oiseaux et des petits mammifères. Nous citerons deux espèces qui ont fait l'objet d'une utilisation contrôlée :

- le crapaud Bufo marinus, originaire d'Amérique du Sud et introduit aux Antilles, s'est révélé être un agent prépondérant dans la limitation des populations de Phytalus smithi, dont la larve est nuisible aux plantations de canne à sucre, en particulier à Porto-Rico (JEPSON, 1935).

- Parmi les nombreux prédateurs connus de moustiques et de simulies, ce sont les poissons larvivores des genres Gambusia, Lebistes, Poecilia qui ont été les plus utilisés pour éliminer les moustiques des points d'eau permanents (SWEETMAN, 1958). Leur emploi systématique a largement contribué à l'éradication du paludisme en URSS ; SOKOLOV (1958) relate que dans certaines régions d'Asie centrale et du Caucase, l'introduction de Gambusia affinis a suffi à elle seule, à faire disparaître cette affection. Ils pourraient être beaucoup plus fréquemment utilisés qu'ils ne le sont actuellement, sous réserve d'employer dans les différentes zones écologiques les espèces les mieux adaptées à la destruction des moustiques locaux.

- les vers blancs au sens large constituent la proie d'un grand nombre de vertébrés, en particulier des Freux. Mais en présence d'une pullulation anormale, les prélèvements passent inaperçus et on ne peut envisager de multiplier les Freux pour combattre les hannetons (HURPIN, 1961).

b) Les insectes entomophages.

CLAUSEN (1962) estime que dans la seule classe des Insectes, 224 familles réparties dans 15 ordres différents présentent des espèces entomophages qui constituent la presque totalité de certaines super-familles : Ichneumonoidae, Chalcidoidae, Serphoidae parmi les Hyménoptères ; Tachinidae parmi les diptères ; Carabidae parmi les coléoptères.

Les entomophages sont capables d'occuper tous les milieux colonisés par leurs hôtes ; chaque stade évolutif d'un phytophage peut lui-même être attaqué par une ou plusieurs espèces entomophages. On dispose ainsi d'un éventail considérable de possibilités pour la lutte biologique par les entomophages et on choisira ceux dont l'élevage est facile et peu coûteux et le cycle le mieux adapté à celui de l'hôte.

On fait appel ici à des êtres vivants hautement organisés et dotés de comportements souvent complexes. Par conséquent, plus que pour tout autre moyen de lutte biologique, l'utilisation d'entomophages doit être adaptée au degré de pullulation de l'espèce nuisible. Son application

rationnelle dépendra étroitement d'une parfaite connaissance de la dynamique des populations de ravageurs. Bien que basés sur des méthodes jusqu'ici empiriques, quelques résultats (36 cas de succès incontesté aux USA) intéressants méritent d'être relatés :

- L'exemple classique reste l'utilisation réussie des coccinelles telles que Novius cardinalis contre les Aphidés (HAGEN, 1962 et HODEK, 1970). Leur élevage est réalisé à grande échelle.

- La faune parasitaire indigène du pou de San José, ( Quadraspidiotus perniciosus) a été inventoriée en Europe dans le cadre d'un programme international coordonné. L'acclimatation d'un Hyménoptère chalcidien (Prospaltella perniciosi) fut alors décidée (MILAIRE, 1970). Le pou de San José, véritable fléau, contamine les fruits des vergers. Prospaltella pond ses oeufs dans les chenilles de l'hôte où ses larves se développent.

L'efficacité de Prospaltella, démontrée pour la première fois en France dans des vergers de pêchers, est un fait acquis. Toutefois, sa dispersion artificielle est encore géographiquement limitée:à savoir quelques communes du Lyonnais, de Savoi et d'Alsace et ceci en raison d'un approvisionnement insuffisant. L'élevage de multiplication du parasite est, en effet, établi sur des bases artisanales.

Dans l'état actuel des conditions de production de Prospaltella perniciosi, l'utilisation de cet entomophage est d'un coût quatre fois à cinq fois plus élevé que celui d'un seul traitement insecticide contre le pou de San José. Mais l'utilisation de Prospaltella correspond à un traitement biologique qui exerce une action permanente sur son hôte. L'efficacité de Prospaltella intervient généralement à partir de la 3ème année qui suit son introduction dans un verger et à partir de ce délai, le ravageur est maintenu à un niveau inférieur à son seuil de nuisibilité. En lutte chimique, il faut bien entendu renouveler constamment les applications insecticides pour obtenir un résultat identique. En calculant sur six années consécutives, le bilan économique est à l'avantage de ce procédé biologique de lutte.

- Trois des ravageurs de l'olivier ont une influence économique non négligeable : la mouche de l'olive (Dacus oleae), la teigne (Prays oleae) et la cochenille (Saissetia oleae). Opius concolor, Braconide originaire d'Afrique du Nord a été utilisé contre la mouche de l'olive ; mais des phénomènes de concurrence entre l'espèce introduite et les entomophages indigènes en ont réduit l'efficacité. Cependant, sous réserve d'une enquête écologique approfondie de la biocénose et de la mise en place de moyens de multiplication suffisants, cette espèce pourrait être utilisée dans certains points du Bassin Méditerranéen (DELANOUE, 1964).

- Certains parasites du coton sont contrôlés par une guêpe, Campoletis (RIDGEWAY, 1968).

- Tetranychus mc. danieli, parasite des pommes, est tenu en échec par Typhlodromus (CROFT, 1971).

- Les plantes de serre sont souvent infestées par des Pseudococcidae. PANIS et al. (1971) ont montré qu'on combattait efficacement Planococcus citri par une coccinelle prédatrice (Cryptolaemus montrouzieri) et qu' un Chalcidien endoparasite (Pseudophycus maculipennis) contrôlait Pseudococcus obscurus.

- Parmi les ennemis naturels de la tenthrède du mélèze, on a relevé dix parasites et trois prédateurs invertébrés. PSCHORN et ZINNERT (1971) les ont mis à l'épreuve, après étude approfondie de leur biologie et écologie.

- PARKER et al. (1971) proposent une synchronisation des cycles biologiques au moyen de lâchers massifs de l'hôte (Pieris rapae) et de leurs parasites.

- Des essais de lutte ont été entrepris contre la cochenille des agrumes (Ceroplastes destructor) en Australie, la punaise des céréales (Eurygaster integriceps), les xylophages forestiers (Matsucoccus). Citons aussi l'élevage à grande échelle de prédateurs appartenant aux genres Scymnus, Cybocephalus et Trichogramma.

- Phtorimaea operculella, prédateur de la pomme de terre en Australie, est devenu résistant à plusieurs insecticides organo-chlorés, DDT inclus. Six hyménoptères parasites de la teigne, apportés d'Amérique latine, continent dont la pomme de terre est originaire, paraîssent contrôler le ravageur.

c) Les nématodes parasites des insectes.

Bien que l'on ait reconnu depuis très longtemps l'existence de nématodes parasites chez les insectes, l'idée de les utiliser ne date que d'une vingtaine d'années (WELCH,1958). Le groupe des Mermithidae est exclusivement entomoparasite, de même celui des Allantonematidae. Parmi les Neoplectanidae une dizaine d'espèces aussi est susceptible d'être utilisée en lutte biologique.

Des succès prometteurs ont été enregistrés récemment en Amérique du Nord, et en France ; on s'intéresse tout spécialement aux espèces parasites des insectes xylophages tels que les Oryctes (POINAR, 1971), Ruguloscolytus, parasité par Parasitylenchus dispar, parmi d'autres.

Les conditions suivantes sont requises pour accroître la probabilité de réussite de la lutte biologique par les entomophages :

- connaissance de la biologie et de l'écologie des parasites et prédateurs et de la dynamique des populations des phytophages.
- Après avoir introduit le maximum d'espèces de parasites pour la lutte contre un déprédateur déterminé, VARLEY (1959), TURNBULL et CHANT (1961) et WATT (1965) ont proposé une stratégie différente basée sur l'importation préalable d'une seule espèce de parasite choisie en fonction de son "dynamisme" à l'égard du déprédateur. Ce n'est que lorsque l'espèce introduite se révèle insuffisante dans le complexe du phytophage qu'on tente de la compléter par d'autres espèces. Le cas de la Cheimatobie, Operophtera brumata, cité par PSCHORN-WALCHER et ZWÖLFER, (1968), illustre cette conception.

- Utilisation optimale d'un ou des auxiliaires naturels présents avec utilisation limitée et réduction concomittante des doses d'insecticides.

- Elevage rationnel de l'hôte aux fins de multiplication massive du parasite : par exemple, pou de San José sur fragment de pastèque et punaise des céréales alimentée au grain de blé au lieu de feuilles.

V.2.2. Les microorganismes entomopathogènes.

Bien qu'on connaisse plus d'un millier de germes entomopathogènes, les applications pratiques concernent jusqu'ici cinq micro-organismes : Bacillus thuringiensis, Bacillus popilliae, Beauveria bassiana et les virus de Heliothis zeae et Trichoplusia ni. Cette restriction est due non seulement aux propriétés exigeantes requises pour l'emploi de ces germes dans la nature, telles que virulence, conservation, spécificité, possibilité de multiplication à l'échelle industrielle, mais encore aux lacunes dans nos connaissances des processus pathologiques qui déterminent le développement de la maladie chez un individu et le déroulement de l'épizootie dans une population.

Dans l'actualité, seule la multiplication de B. thuringiensis est techniquement au point.

L'historique de la lutte microbiologique a été résumée par STEINHAUS (1956). Déjà en 1874 et simultanément, PASTEUR en France et LE CONTE en Amérique envisagèrent la possibilité d'utiliser des bactéries pour lutter contre les Insectes ; en 1884, KRASSILICHIK reprenant un travail de METCHNIKOFF (1879) utilisa avec succès en Russie le champignon Metarrhizium anisopliae contre Cleonus punctiventris, parasite de la betterave à sucre.

Les deux catégories de microorganismes qui, pour le momment, paraissent offrir le plus de possibilités sont les bactéries et les virus. Toutefois, champignons, rickettsies et protozoaires pourraient également fournir des agents efficaces de lutte.
Signalons ici les mises au point de BURGES et HUSSEY (1971) et HURPIN (1971).

a) les bactéries sporulées :

La revue de NORRIS (1970) fait le point sur nos connaissances actuelles dans ce domaine.

- Bacillus popilliae, bactérie pathogène du hanneton japonais Popillia japonica, (Scarabaeidae) est le premier exemple de lutte microbiologique à grande échelle et ce à partir de 1933 pour limiter les ravages de cet insecte introduit accidentellement aux Etats-Unis. Cette bactérie agit par multiplication des germes dans l'hémolymphe, septicémie qui se manifeste par une coloration blanche laiteuse du corps de la larve d'où le nom de "maladie laiteuse" ou "milky disease" qui est aussi provoquée par une bactérie voisine, Bacillus lentimorbus.

Malgré les bons résultats obtenus par cette méthode, son utilisation est restée limitée par le coût du traitement. En effet, cette bactérie ne se cultive pas sur milieux bactériologiques usuels mais sur des larves saines (COSTILOW et al., 1966).

L'infection à Bacillus popilliae représente un des types de la lutte microbiologique. Il s'agit d'une action à long terme où le germe introduit dans le milieu est un facteur de régulation des populations de parasites : le taux et les délais de morbidité permettent l'installation d'une épizootie assez durable et assez intense pour maintenir le ravageur au-dessous du seuil de tolérance des espèces végétales cultivées qu'il décime.

Nous citerons ici les travaux récents de DUTKY (1963), HURPIN (1967), LADD et Mc. CABE (1967) et SCHWARTZ et TOWNSHEND (1968). Signalons que plus de 37 000 ha furent traités entre 1939 et 1953 dans les états de l'Est des USA.

- Bacillus thuringiensis.

Structure et mode d'action : B. thuringiensis est une bactérie aérobie Gram positif (fam. Bacillaceae) qui a la particularité de produire au moment de la sporulation un cristal de forme rhomboédrique, de nature protéique qui se dissout par effet physique ou enzymatique dans l'intestin moyen des larves de lépidoptères après ingestion. Une ou plusieurs substances toxiques sont libérées au cours de cette dégradation (HANNAY et FRITZ-JAMES 1955, NORRIS 1970). Les antigènes de la protéine-cristal sont absents de la cellule végétative et n'apparaissent qu'au momment de la sporulation.

Mentionnons que le cristal équivaut à environ 32 % du poids sec de la bactérie.

La protéine cristallisée ($\delta$-endotoxine) mise à part, B. thuringiensis produit encore plusieurs exotoxines solubles dans l'eau (non incluses dans l'insecticide commercial) : une $\beta$-exotoxine thermostable active contre Musca domestica, une exotoxine thermostable dialysable, toxique pour les lépidoptères et enfin une exotoxine thermolabile, filtrable, particulièrement toxique pour les larves de la tordeuse du mélèze. De plus, lors de la germination et durant la croissance végétative, des exoenzymes interviennent par leur action lytique sur les tissus nerveux (phospholipase) et la paroi intestinale (hyaluronidase).

Notons que des toxines très actives sont produites par des souches non sporulées (SURANY, 1970).

Bacillus thuringiensis agit ainsi par toxicité directe. La tendance actuelle va même à l'emploi d'endotoxine purifiée, principe qui rapproche la lutte biologique de la lutte chimique spécifique.

Un auteur canadien, ANGUS, (1954), démontra l'action toxique des cristaux isolés à partir de cultures vieilles et analysa les acides aminés qui constituent la protéine de ces cristaux (1959).

Quel est le mode d'action biologique du cristal-toxine ? On ne sait rien du processus biochimique qui permet au cristal son action léthale. Pour MARTOURET et al. (1965), et SOMERVILLE et al. (1970), un examen macro-ou microscopique des cadavres de chenilles indique que la mort résulte d'une infection systémique et ceci que la préparation insecticide soit à base de spores et/ou de cristaux.

Un travail approfondi sur le mode d'action de la toxine protéique a été fait par HEIMPEL et ANGUS (1963) sur Bombyx mori (ver à soie). Après ingestion du cristal, la larve est atteinte d'une paralysie intestinale, (commune à tous les lépidoptères), suivie d'une paralysie générale, observée chez quelques espèces seulement, dont le ver à soie.

FAST et ANGUS (1965) constatèrent en utilisant du carbonate de sodium et du glucose marqués, une altération de la perméabilité de l'épithélium intestinal après l'intoxication. Les cellules étaient érodées, séparées de la basale, altérations pouvant être dues à la rupture de la régulation du potassium et ressemblant à celles qui sont obtenues par la valinomycine (ANGUS, 1968 ), antibiotique qui accroît la perméabilité des membranes mitochondriales au potassium.

RAMAKRISHNAN (1968) montre que le taux de potassium dans l'hémolymphe est cinq fois plus élevé après ingestion de cristal-toxine par Bombyx. Normalement, des ions K+ vont par un processus actif du coelome vers la lumière de l'intestin.

Un mode d'action complètement différent a été étudié par FAUST (1968). La protéine-toxine cristallisée forme un complexe avec des protéines de point isoélectrique élevé, telles le cytochrome c et la deshydrogénase du glycéraldéhyde-3-phosphate, masquant leur activité biologique en inhibant d'importantes fonctions cellulaires.

Toutefois, la nature des effets toxiques ne sera comprise que lorsque les composants présents dans la solution de la protéine-toxique et leurs propriétés seront entièrement élucidés et que l'action des enzymes du suc intestinal dans l'activation de la protoxine sera bien caractérisée.

La $\delta$-exotoxine a été trouvée par Mc. CONNELL et RICHARDS (1959) dans le surnageant du milieu de culture de certaines souches de B. thuringiensis ; elle est synthétisée pendant la phase végétative et s'accumule dans le milieu avant la sporogenèse. D'après SEBESTA et al.(1969) elle agirait par inhibition de la RNA - polymérase.

Cette toxine n'est pas incorporée aux préparations de B. thuringiensis car elle n'est pas spécifique : en plus de son activité sur les lépidoptères elle est active contre une vaste gamme d'espèces de diptères, d'hyménoptères (en particulier les abeilles), de coléoptères et d'orthoptères.

Les préparations (Bactospéine*, Thuricide*) sont stables, non toxiques pour les mammifères, les oiseaux, les poissons (FISHER et ROSNER 1959, CORLETT, 1961, MARTOURET, 1967) et les plantes (WILSON, 1962). Elles ne changent ni le goût, ni l'odeur, ni l'aspect des végétaux traités. Leur inocuité pour l'Abeille est particulièrement intéressante (LECOMTE, 1959, MARTOURET, 1964, CANTWELL et al. 1966).

Le mode d'action de B.thuringiensis est différent de celui indiqué pour Bacillus popilliae où l'introduction du germe vise une infection persistante permettant la réduction du nombre de larves au-dessous du seuil de tolérance. Dans le cas présent, le cristal-protéine est l'agent insecticide ; les préparations de B.thuringiensis sont utilisées comme de simples toxines chimiques. Ceci ne veut pas dire que les spores ne jouent aucun rôle car on a remarqué que les mélanges spore-cristal étaient plus actifs que les préparations à base de cristal pur. Autrement dit, avec B. thuringiensis l'infection n'est pas nécessaire pour provoquer un effet léthal ; l'ingestion d'une toxine formée à l'extérieur de l'hôte est suffisante pour provoquer une toxémie. Avec B.popilliae on a par contre l'infection classique se traduisant par la multiplication de cellules bactériennes avec production de toxines et d'enzymes dans les tissus de l'hôte.

En résumé, l'utilisation de B. popilliae entre dans le cadre d'un programme spécifique à long terme, tandis que B. thuringiensis doit faire face à une comparaison économique avec les insecticides chimiques conventionnels.

Les préparations commerciales de B.thuringiensis ne donnent lieu à aucun phénomène de résistance ce qui est un avantage exceptionnel. Le spectre d'activité est très large : 137 espèces d'insectes ont été reconnues susceptibles. Les formulations mises au point cherchent à assurer une bonne adhésion sur les végétaux traités.

Toutefois, on a signalé l'existence de bactériophages contaminant B. thuringiensis (YODER et NELSON, 1960, CHAPMAN et NORRIS, 1966).

Une classification des souches de B. thuringiensis a été proposée par BONNEFOI (1963) et De BARJAC (1968 a). De BARJAC (1968 b) a montré que la toxine protéique du cristal avait un pouvoir antigènique et qu'elle était transformée en anatoxine par le formol.

Les exemples les plus récents de lutte biologique avec des préparations de B. thuringiensis ont été rapportés par HO THIAN (1970) et BUCHER (1971) qui démontrèrent une efficacité et un coût de traitement égal au carbaryl. MARTOURET et ANGLADE (1971), PINNOCK (1971) et l'équipe de l'INRA (1971) apportent d'intéressantes précisions sur les perspectives de l'emploi des préparations de B. thuringiensis dans la lutte à grande échelle qui, rappelons le, sont compatibles avec les insecticides chimiques (lutte intégrée).

Des essais de lutte ont été réalisés avec Bacillus cereus (HEIMPEL, 1961), avec Bacillus larvae (PATEL et CUTKOMP, 1961) et avec Clostridium brevifaciens et C. malacosomae (BUCHER, 1961).

b) Les virus.

Il existe plusieurs centaines d'espèces entomopathogènes. Pour évaluer leurs potentialités, en vue de la lutte microbiologique, il convient de séparer deux grandes catégories de virus.

- ceux caractérisés par la formation de corps d'inclusion protéiniques dans les cellules atteintes ;

- ceux situés librement dans le cytoplasme ou le noyau, donc plus fragiles.

Le critère qui limite la lutte biologique est la conservation des préparations actives, domaine où deux impératifs s'imposent : persistance du virus dans la nature sur les végétaux traités et en cours de stockage avant l'emploi. Pour cette raison, on fait appel presque exclusivement aux virus à corps d'inclusion bien que des tentatives soient faites pour enrober les virus dans des substances appropriées. Le choix est aussi guidé par le spectre de virulence : l'espèce à traiter doit se situer dans le centre de ce spectre.

En plus de ces facteurs, il est utile de signaler que les viroses connues chez les insectes se répartissent d'une façon très inégale : Lépidoptères surtout, quelques cas d'Hyménoptères et Diptères et de rares Coléoptères.

Comme dans le cas des bactéries, le virus peut agir de deux façons :

- créer une épizootie, par exemple après pulvérisation focale, en forêt, de virus nucléaire de Neodiprion hercyniae ;
- prévenir les dégats causés par Trichoplusia ni au moyen de traitements répétés sur tout le champ avec le virus nucléaire de la Noctuelle, employé à la façon d'un insecticide chimique.

VASILJEVIČ (1970) a exposé récemment quelques applications de la lutte biologique au moyen de virus et HAMMES (1971) rapporte un exemple de lutte contre Oryctes en Polynésie.

Les virus entomopathogènes offrent, parmi les divers groupes de pathogènes, le plus de potentialités : ils sont très nombreux,très diversifiés, spécifiques, non toxiques pour les vertébrés. Mais leur étude approfondie ne fait que débuter, en particulier la latence des virus devra être explorée.

c) Les Rickettsies.

Ces microorganismes, parasites intracellulaires, sont également connus chez différentes classes d'insectes. Les affections qu'ils causent sont graves, à évolution lente et ils pourraient, à priori, être destinés à la lutte microbiologique. Plusieurs caractères les rendent toutefois difficilement utilisables. Ces germes sont, en effet, dépourvus de corps d'inclusion protecteurs ; leur conservation est donc difficile et ils manquent de spécificité (KRIEG, 1955) ; on connaît d'autre part la facilité avec laquelle diverses rickettsies pathogènes à l'homme et aux mammifères se maintiennent dans le corps des insectes vecteurs. On devra donc faire preuve d'une grande prudence dans les projets d'application. Pour le moment, les espèces suivantes se sont révélées prometteuses : Coxiella popilliae et Rickettsia melolonthae "maladie bleue" et Rickettsiella tipulae.

d) Les Protozoaires.

Microsporidies, Coccidies, Grégarines, déclenchent dans la nature des épizooties qui limitent sporadiquement les populations de Lépidoptères,

Coléoptères, Orthoptères et Hyménoptères. Ces protozoonoses conduisent à des endémies au sein des populations de ravageurs et peuvent être un facteur de complication ou de prédisposition aux maladies dans le cadre d'enchaînement d'affections.

L'utilisation des protozoaires se heurte à des problèmes difficiles à résoudre : multiplication et conservation limitée. Les travaux de WEISER et VEBER (1956) sur Nosema lymantriae et N. muscularis, de ISHIHARA et SOHI (1967) sur Nosema bombycis, de même que ceux de SMIRNOFF (1971) sur Thelohania sont un premier pas dans l'utilisation des protozoaires dans la lutte microbiologique.

e) Les Champignons.

L'utilisation des champignons entomopathogènes a été révisée par MADELIN en 1966 :

- Chytridiomycètes : deux genres parasites obligatoires de moustiques sont employés avec succès : Myophagus (Chytridiale) et Coelomomyces (Blastocladiale). MUSPRATT (1963) en Zambie a contrôlé Anopheles gambiae par Coelomomyces indicus. LAIRD et COLLESS (1962) aux Iles Tokelau, atoll du Pacifique, ont infecté les larves de Aedes polynesiensis vecteur d'une filaire, avec C. stegomyiae originaire de Singapour. Deux ans après, 13 % des gîtes étaient atteints et la densité des moustiques était réduite de 50 %.

- Zygomycètes. Les Entomophtorales (Empusa) parasitent les Hémiptères, les Diptères et les mites. Certaines Mucorales aussi sont pathogènes des insectes.

- Trichomycètes : parasites efficaces mais de culture très difficile.

- Ascomycètes exoparasites (Laboulbéniales). Ces parasites de Coléoptères (Carabidae et Staphylinidae) sont difficilement cultivables.

- Ascomycètes endoparasites : Cordyceps agit sur les Cicadidae par la production d'un antibiotique. Sphaerostilbe aurantiicola contrôle Lepidosaphes beckii sur les agrumes au Mozambique.

- Basidiomycètes. Septobasidium pinicola a été employé au Canada contre Matsucoccus macrocicatrices (parasite du pin)

- Deuteromycètes (Fungi imperfecti) : Hyphomycètes (Moniliales). Une bonne connaissance des conditions d'application a permis d'obtenir avec Beauveria bassiana et B. tenella un pourcentage élevé de mortalité chez Leptinotarsa decemlineata (SCHAERFFENBERG, 1958), Pyrausta nubilalis (YORK, 1958), Lygus rugulipennis (BAJAN, 1971) et L. hesperus, Melolontha (CATROUX, 1970, Eurygaster integriceps (EVLAKHOVA 1971), Cephaleia abietis.

Ce champignon pénètre les téguments des insectes grâce à une chitinase très active, envahit tous les tissus de la larve et secrète aussi des antibiotiques. Beauveria, surtout pathogène pour les vers blancs, est l'agent de la "muscardine blanche".

La sporulation est favorisé en présence de manganèse, ce qui assure une meilleure dissémination.

Metarrhizium anisopliae est un des principaux parasites naturels d'Oryctes, d'Alissonotum, d'Agriotes obscurus et agent de la "muscardine verte".

La lutte mycologique ne sera efficace que dans la mesure où seront connues les conditions écologiques précises dans lesquelles les champignons peuvent être employés.

La lutte microbiologique a surtout concerné l'action contre les germes pathogènes aux cultures et aux forêts. Par contre, dans le domaine sanitaire, presque rien n'a été fait en ce qui concerne la recherche systématique de germes pathogènes pour les vecteurs de maladies.

Il faut reconnaître que la potentialité des germes pour la lutte biologique est très peu connue :

- la spécificité des microorganismes qui infectent les insectes est liée au métabolisme particulier de ces derniers, or il y a dans ce domaine de grandes lacunes.
- les phénomènes pathologiques chez les insectes sont peu étudiés ; en particulier, on ne sait rien sur les effets des associations de maladies ou de leur succession dans le temps.
- de rares efforts ont été faits pour augmenter la virulence et produire de nouveaux pathogènes (exposition aux rayons X).

Les préparations microbiennes entomopathogènes n'ont vu le jour qu'avec l'appui de l'industrie, quand celle-ci a été enfin convaincue de leur rentabilité. Ceci permet d'augurer maintenant un développement accéléré des méthodes de la lutte biologique.

### V.2.3. La lutte génétique

Si le principe de la lutte génétique est simple, son application présente de nombreuses difficultés. Elles proviennent de la complexité de la constitution génétique des populations naturelles, de leur différenciation écologique et éthologique, et de l'action puissante de la sélection naturelle qu'il est difficile d'imiter dans les élevages de laboratoire.

WAGONER (1971) et WHITTEN (1971) ont décrit les aspects particuliers de la lutte génétique dans le cas des populations hétéro-ou homozygotes.

Les principales méthodes de la lutte génétique peuvent être réparties en deux grands groupes, selon qu'elles limitent numériquement la descendance immédiate (A) ou qu'elles induisent des tares, effet qui se répercute alors sur plusieurs générations (B).

A. L'effet léthal de ces méthodes se voit dans la génération qui suit l'application ; la population est d'emblée considérablement diminuée mais cette réduction ne se maintient ou ne s'accentue que tant que persiste le facteur de réduction.

C'est l'entomologiste KNIPLING (1972) qui a émis le principe "qu'une population naturelle d'une espèce pouvait être considérablement réduite, parfois jusqu'à extinction totale, quand un facteur de réduction est appliqué uniformément et constamment, même à un degré relativement bas".

Ces facteurs de réduction peuvent être dans le cas de la lutte génétique des mâles stériles, des hybrides stériles ou des mâles présentant avec les femelles autochtones une incomptabilité cytoplasmique ; dans ce cas on peut parler de "lutte autocide" puisque l'insecte lui-même est utilisé comme facteur de sa propre destruction.

a) Les mâles stériles peuvent être obtenus soit par irradiation (FAO/IAEA, 1970 ; BUSCARLET, 1970 ; IAEA, 1971) soit par chimiostérilisation (GRUNER, 1966 ; KILGORE, 1967 ; LABRECQUE, 1962b.).

Ces méthodes de stérilisation ont fait une entrée spectaculaire dans la lutte contre les insectes par l'éradication d'une myase due au "screw-worm", larve de Callitroga hominivorax ; cette parasitose sévissait au sud des Etats-Unis et dans l'île de Curaçao.

KNIPLING, s'aidant de travaux antérieurs sur l'effet stérilisant des rayons X, était l'auteur, en 1950, d'une théorie sur l'éradication du "screw-worm". BUSHLAND et HOPKINS (1951,1953) mirent au point la méthode de stérilisation des mâles de Callitroga au stade de pupe de cinq jours grâce aux rayons gamma émis par le cobalt 60.

La première grande expérience eut lieu dans l'île de Curaçao en 1954 (BAUMHOVER et al. 1955) et aboutit en cinq mois à l'éradication de Callitroga.

Ces résultats incitèrent les autorités américaines à entreprendre une campagne semblable dans le sud-est des Etats-Unis ; elle eut lieu en 1959 (LINDQUIST, 1961). Cette campagne dura dix-sept mois, elle coûta dix millions de dollars soit l'équivalent des dommages causés au cheptel et aux peaux en un seul an.

Il est vrai que ce cas particulier présentait plusieurs conditions favorables à la réussite : les femelles ne s'accouplent qu'une seule fois, la densité des mouches n'était que de quelques centaines par km 2 , il existait une large marge de sécurité entre les doses stérilisante et léthale (pour les mâles : 2 500 et 20 000 roëntgens), on avait mis au point un milieu de culture qui permettait des élevages très importants de larves. Dernier point à noter , ces deux expériences ont eu lieu soit dans une île soit dans une zone vaste mais relativement isolée où il n'y a pas eu compensation par immigration d'individus.

RHODE et al. (1971) rapportent le succès de la campagne entreprise contre la mouche méditerranéenne Ceratitis capitata.

Des expériences de stérilisation ont été tentées chez d'autres espèces (MOUCHET et RAGEAU, 1963) avec des résultats plus ou moins décevants, en particulier à cause de la technique délicate de stérilisation par irradiation. DUCOFF et al. (1971) ont montré que la stérilisation pouvait être obtenue par une dose fractionnée évitant ainsi d'approcher le seuil léthal.

Depuis quelques années on s'intéresse aux stérilisants chimiques, de maniement plus facile (CAMPION, 1967 ; La CHANCE, 1967).

Dès 1952, GOLDSMITH et FRANK ont montré que l'aminoptérine, antagoniste de l'acide folique, agissait sur la fertilité de la Drosophile. A partir de 1954, la capacité stérilisante des produits chimiques fut explorée systématiquement, études qui furent stimulées par l'apparition de souches de plus en plus nombreuses d'insectes résistants aux insecticides.

Les stérilisants chimiques doivent provoquer la stérilité de l'un des deux sexes sans affecter la vitalité, la longévité et l'aptitude à l'accouplement des insectes.

BORKOVEC (1962) les a classés en quatre groupes :

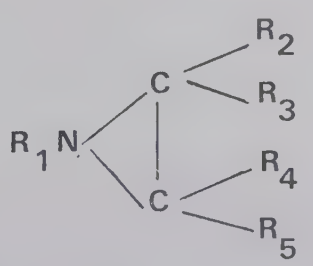
- les antimétabolites : ils ont soit une structure voisine de celle des métabolites normaux des êtres vivants, et ainsi, ces analogues (certains acides aminés, des bases puriques et pyrimidiques) peuvent les remplacer ou les déplacer en bloquant les processus de métabolisation cellulaire, soit des propriétés qui interfèrent avec ces processus (aminoptérine, améthoptérine, fluoro-5 uracile, acide fluoro-5-orotique). Ces substances ne produisent la stérilité que chez la femelle (MITLIN et al.,1957 ; LABRECQUE et al., 1960).

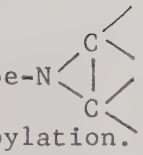
- les radiomimétiques attaquent le matériel génétique de la cellule d'une manière analogue aux radiations ionisantes. Des corps chimiques très divers concourent à ce résultat et en particulier les agents alcoylants : (cf.ci-dessous).

- les poisons mitotiques forment un groupe mal défini, englobant quelquesfois les antimétabolites ou limité à la colchicine et à ses dérivés.

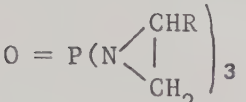
- les agents alcoylants : ils agissent sur les composés organiques en substituant une chaîne alcoylée (du type $C_n H_{2n+1}$) à un hydrogène actif. Ces agents d'alcoylation n'introduisent pas une chaîne hydrocarbonée simple, mais une chaîne substituée (hydroxyalcoyl), thioalcoyl, aminoalcoyl).

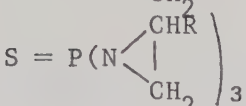
C'est dans ce groupe des agents alcoylants et particulièrement chez les aziridines susceptibles de produire une aminoalcoylation qu'on trouve les chimiostérilisants les plus prometteurs. LABRECQUE, en 1961, montre l'effet stérilisant de l'Aphoxide et l'Apholate sur les mâles et les femelles de Musca domestica. Depuis cette date, de nombreuses substances à groupements aziridiniques (éthylèneimine) ont été synthétisées et expérimentées ; une publication récente de BORKOVEC et al. (1968) en cite plus de 300 . Ces substances sont formées d'un à six groupements aziridiniques de formule suivante :

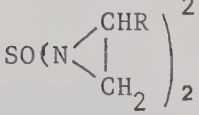


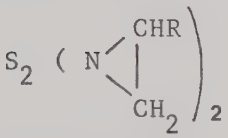
dont le groupe-N  constitue l'agent actif susceptible de produire une aminoalcoylation.

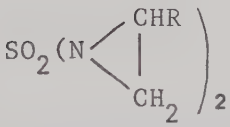
Les composés fondamentaux, où R = H ou $CH_3$ sont les suivants :

 : TEPA = tris (aziridinyl-1 oxyde de phosphine)

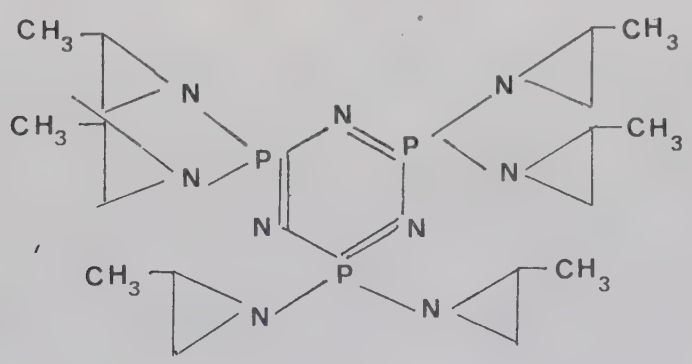
 : tris (azirinyl-1 thio phosphine)

 : sulfinyl-1,1 diaziridine

 : dithio-1,1' diaziridine

 : sulfonyl-1,1 diaziridine

Un exemple de structure complexe est l'Apholate=hexa(méthyl-2 aziridinyl-1') -2,2,4,4,6,6 - triphospha-2,4,6 triazine-1,3, 5.



Les travaux effectués soit sur les mouches domestiques soit sur d'autres insectes avec l'Apholate ont montré que l'absorption pouvait se faire par application topique ou par ingestion. La stérilité est acquise et irréversible dans les deux sexes sans provoquer de lésions somatiques ni diminuer la compétitivité des mâles stérilisés (LABRECQUE et al.,1962 a).

Si cette méthode de stérilisation est beauxoup moins onéreuse que l'irradiation (l'élevage en laboratoire n'est plus nécessaire) et plus efficace, il ne faut pas perdre de vue que ces produits présentent une toxicité élevée pour les vertébrés et sont générateurs d'embryopathies (YOUNGER et RADELEFF, 1964). A noter aussi l'existence d'insectes résistants à certains agents alcoylants.

Les conditions d'utilisation d'insectes stériles, bien décrites par KNIPLING (1959,1962) et par LINDQUIST (1961), restent valables ; il faut disposer d'un grand nombre d'insectes à stériliser ou à relâcher, et les mâles doivent rester compétitifs. La biologie de l'espèce doit être parfaitement connue pour déterminer la densité de la population et ses fluctuations saisonnières ; en particulier l'accouplement multiple des femelles est une cause principale d'échec de l'utilisation des mâles stériles. En principe, il faut avoir plus de dix mâles stériles pour un mâle normal pour obtenir de bons résultats. Cependant, des recherches récentes ont mis en évidence des amines qui induisent un comportement monocoïtique chez la mouche domestique et monoinséminitique chez d'autres insectes. Ces résultats laissent espérer de meilleurs résultats de cette méthode. (ADAMS et al.,1972).

b) L'introduction massive de mâles d'une espèce proche peut permettre d'obtenir des hybridations interspécifiques ; ces hybrides de première génération n'ont pas de descendants ou des descendants stériles comme dans le cas du croisement de Glossina morsitans et G. swynnertoni dont les espèces sont isolées pour la reproduction mais non sexuellement. Cette méthode se heurte, le plus souvent, aux barrières interspécifiques ; si elle est théoriquement possible et même reproductible au laboratoire, les résultats sont très aléatoires sur le terrain.

On peut aussi essayer d'obtenir avec de meilleurs résultats pratiques des croisements de formes d'une espèce génétiquement adaptées à différentes conditions de milieu ; cette méthode a permis en Australie de lutter avec succès contre Teleogryllus commodus. On a croisé des mâles d'une forme sans diapause du nord de l'Australie avec des femelles du sud qui ont une diapause. Les oeufs obtenus sont de la forme sans diapause mais ils ne survivent pas à la rigueur de l'hiver du sud du Continent.

c) On connait, chez les Culex du complexe pipiens et chez les Aedes du groupe Scutellaris, l'exsistence de souches qui ne sont séparées par aucune barrière sexuelle, mais dont les croisements sont stériles, du fait d'un facteur cytoplasmique transmis de la femelle à l'oeuf et tuant les spermatozoïdes des mâles des autres groupes dès leur entrée dans l'oeuf (O.M.S., 1964 b) Le lâcher massif de mâles appartenant à une souche présentant vis à vis de la souche locale une incompatibilité cytoplasmique produit le même effet qu'un lâcher de mâles stérilisés dont la compétitivité serait normale. Une précaution est indispensable relâcher aucune femelle, car on risquerait alors de remplacer la souche attaquée par la souche importée au lieu de réussir à éliminer l'espèce.

B. Le lâcher d'insectes partiellement stériles ou fertiles mais qui sont porteurs de tares susceptibles d'être transmises aura une incidence sur plusieurs générations et la population subira beaucoup plus de dommages car tout en restant présente elle dégénère. La menace d'intrusion d'une population normale (possibilité dans le cas de lâcher de mâles stériles) ou d'une espèce vicariante n'existe pas puisque la niche écologique ne sera pas libre.

La stérilisation peut être considérée comme une mutation génétique léthale, puisque les spermatozoïdes formés ne peuvent assurer la fécondation. Mais on peut aussi imaginer l'utilisation de mâles non stériles

mais porteurs d'aberrations chromosomiques, notamment de translocation , pour réduire la vitalité de la population naturelle. Celle-ci peut également être diminuée par l'utilisation de mâles porteurs de gènes délétères ou simplement défavorables à la survie de l'espèce. Cette technique a été proposée par KNIPLING (1960) et permettrait ainsi l'introduction, dans la population, de gènes provoquant l'inaptitude à la diapause, l'inaptitude au vol, l'absence de la sécrétion qui colle les oeufs au support ou la modification des pièces buccales ; on peut trouver d'autres mutations délétères grâce à des élevages massifs permettant la recherche par sélection de telles mutations, mais l'utilisation de moyens physiques (radiations ionisantes) ou chimiques (substances mutagènes) permettra d'augmenter la "pression de mutation" donc les chances d'obtenir des caractères intéressants.

On peut citer un exemple dans la lutte contre les vecteurs de maladies : l'étude systématique des populations d'Aedes aegypti a montré la présence d'un gène qui entraîne l'apparition, dans les générations successives, d'une proportion de mâles beaucoup plus élevée que la normale ; un autre rend les femelles inaptes à transmettre une souche de la filaire Brugia malayi. On peut envisager d'introduire de tels gènes dans les populations naturelles dont ils sont absents et de favoriser leur diffusion.

Les manipulations génétiques sont également intéressantes par le fait qu'elles permettent comme l'a montré FEIDING (1963) un retour à la susceptibilité d'une population résistante. LAVEN (1971) a réalisé en Birmanie une expérience réussie d'éradication sur le principe de l'incompatibilité cytoplasmique.

Pour réussir la lutte génétique, la première condition est la création expérimentale ou la sélection d'organismes possédant un génotype adéquat et ceci implique des élevages coûteux ; la deuxième condition concerne la compétitivité et la capacité d'adaptation des organismes qu'on lâchera dans un programme de lutte génétique.

Les résultats obtenus, peu nombreux jusqu'ici, loin de condamner la méthode indiquent la nécessité de recherches approfondies sur le comportement sexuel et la génétique des populations.

### V.2.4. Modificateurs du comportement et du cycle biologique

A. Modificateurs du comportement

La rencontre des sexes, la découverte des aliments ne sont en général pas le fruit du hasard mais dépendent de la perception de signaux établissant une communication ; trois possibilités paraissent prometteuses en lutte biologique : l'attraction des insectes vers un piège, leur répulsion hors d'une aire donnée et le brouillage de leurs systèmes naturels de communication.

a) les attractifs :

Beaucoup d'insectes sont attirés vers leur nourriture, leur partenaire pour l'accouplement et les endroits favorables pour pondre en réponse à des substances chimiques odoriférantes. Ce comportement a permis d'élaborer une méthode de lutte prometteuse qui implique l'utilisation de produits volatils pour attirer les insectes indésirables dans des pièges où ils seront en contact avec un insecte approprié, un stérilisant chimique ou tout autre agent léthal. On évite ainsi la dissémination de l'insecticide sur l'ensemble des surfaces agricoles.

L'organe récepteur est chez le mâle localisé dans les antennes. Les attractifs sexuels des insectes sont probablement les plus puissantes substances physiologiques connues ; en effet, la perception d'une centaine de molécules ou moins par les cellules sensibles des antennes est suffisante pour stimuler le mâle, et ces attractifs sont actifs à 2 ou 3 km, comme le démontra l'expérience où une femelle tordeuse du pin placée dans une cage attira plus de 11.000 mâles (JACOBSON et BEROZA, 1964). La blatte, Periplaneta americana encore plus sensible, répond à une concentration de $10^{-14}$ g de propionate de diméthyl-2,2 isopropylidène-3 cyclopropyle.

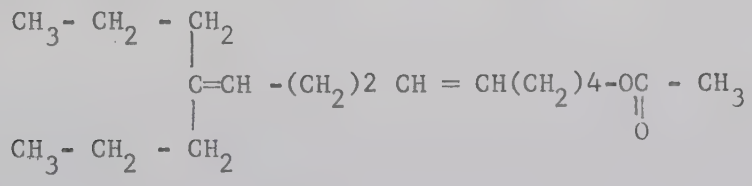
Actuellement, étant donné la nuisance économique des lépidoptères, l'effort se porte surtout sur l'étude des phéromones de ce groupe et en particulier sur la famille des Tortricidae. On connait déjà plus de dix phéromones sexuelles de lépidoptères, par exemple l'acétate de cis-dodécen-8 yle (Grapholitha molesta, mouche orientale des fruits), l'acétate de cistétradécen - 11 yle (Choristoneura rosaceana et Agyrotaenia velutinana).

Récemment plusieurs auteurs ont isolé chez certaines espèces de lépidoptères phytophages deux phéromones sexuelles :

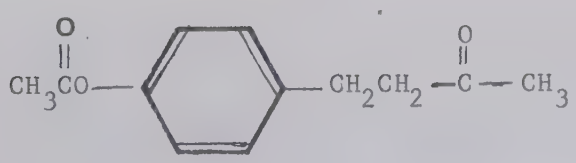
JACOBSON et al., 1970 pour Prodenia eridania les ont identifié comme l'acétate de cis-tétradécèn-9 ol-1 (I) et l'acétate de tétradécadièn cis-9 trans 12-ol-1 (II) ; d'après les premières expérimentations il semblerait que le composé II serve comme attractif à distance alors que le composé I excite le mâle rapproché de la femelle.

ROELOFS et CARDE (1971) ont mis en évidence dans la famille des Arctiidae deux phéromones sexuelles pour certaines espèces : l'une de formule chimique méthyl-2heptadécane commune à plusieurs espèces et l'autre plus spécifique attractive pour les mâles d'une seule espèce.

A l'échelle commerciale on utilise le propylure (acétate de transpropyl-10 tridécadién-5,9 yle ) actif contre Pectinophora gossypiela, lépidoptère parasite du coton.



et le cue-lure (p-acetoxyphenyl-4 butanone-2) attractif de la mouche du melon, Dacus cucurbitae.



On a aussi isolé et synthétisé la phéromone sexuelle d'un coléoptère, Dendroctonus brevicomis, ravageur du pin de l'ouest des USA ; le composé actif isolé et synthétisé est l'exo-éthyl-7-méthyl-5-dioxa-6,8 bicyclo(3,2,1) octane, pour lequel a été proposé le nom commun de "brevicomin" (SILVERSTEIN et al. 1968).

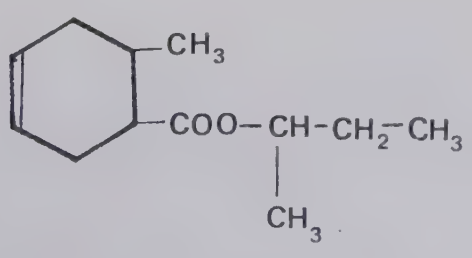
CARLSON et al., (1971) ont les premiers isolé de la cuticule et des fèces de la mouche domestique femelle, Musca domestica une phéromone sexuelle identifiée comme le (Z) -9-tricosène. Le nom commun de "muscalure" a été proposé pour cette substance qui est d'une activité moyenne comparée à d'autres phéromones mais qui semble intéressante par son prix de revient bas et dont les essais permettent d'espérer une réduction notable des insecticides utilisés actuellement pour lutter contre cette mouche ubiquiste dangereuse pour la santé humaine et animale.

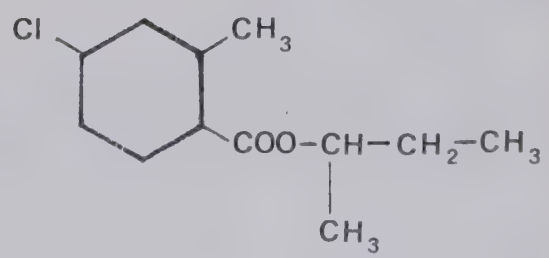
On sait peu de choses sur les stimuli qui attirent les insectes vers leur nourriture, mais ce domaine est riche de promesses car on peut analyser des quantités infinitésimales de produit chimique, et les connaissances de base déjà acquises mèneront à une lutte plus sélective et plus efficace contre les insectes. Les acides aminés, l'ammoniaque, les sulfures et les acides gras sont connus pour attirer beaucoup d'espèces (GREEN et BEROZA, 1960 ). La lysine attire les moustiques (Aedes et Culex sp.), plusieurs mouches des fruits dont Ceratitis capitata, cette dernière est également attirée par la glutamine. La faible tension de vapeur des acides aminés en fait cependant des attractifs peu puissants.

Au contraire, les huiles essentielles et les extraits de plantes variées sont des sources possibles d'attractifs car ils peuvent attirer un insecte vers une nourriture favorite ou un site de ponte : le méthyleugénol, constituant de la citronnelle et de l'huile de pin, est depuis longtemps connu comme attractif puissant pour la mouche orientale des fruits, Dacus dorsalis (HOWLETT, 1915) de même que le mélange eugénol et géraniol pour Popillia japonica.

Le méthyleugénol, surtout attractif pour les mâles, a ainsi permis en 1963 l'éradication dans l'île du Pacifique Rota (à 50 km au nord de Guam), de Dacus dorsalis combiné avec des pièges contenant un organophosphoré, le Naled*

Pour trouver des attractifs on peut isoler de la nature une substance active ou entreprendre l'étude systématique de nombreux composés chimiques; c'est cette deuxième voie qui a mené à la synthèse du siglure (l'ester butylique secondaire de l'acide méthyl-6cyclohexène-3 carboxylique) qui en 1957 aida l'éradication de la mouche méditerranéenne en Floride (GERTLER et al. 1958).



L'isomère trans est beaucoup plus actif que le cis et pour éviter l'épimérisation des préparations commerciales on a modifié la formule en ajoutant un atome de chlore et obtenu ainsi le medlure et le trimedlure (ester de tertiobutyle).

Le trimedlure est commercialisé et fut en 1962 utilisé avec succès contre une réinfestation par Ceratitis capitata en Floride.

Fait extraordinaire, cette méthode de recherche systématique permet de trouver des attractifs très actifs originaux qui n'ont pas de parenté structurale dans la nature et on ignore pourquoi ces substances sont si attirantes pour les mâles.

Les attractifs alimentaires n'induisent pas forcément l'alimentation au contraire des produits faisant "tomber en arrêt" (en anglais "arrestants") comme le sucre qui n'attire pas la mouche domestique car sa tension de vapeur est faible mais sert d'aliment quand elle le rencontre. Par contre certains attractifs alimentaires stimulent aussi l'appétit des insectes : on peut citer le cas de l'acide lactique de la sueur ainsi que d'autres sécrétions qui attirent les moustiques vers les mammifères, celui des chenilles du choux (Pieris rapae) qui possèdent sur la partie buccale des cellules réceptrices sensibles aux acides aminés soufrés qu'on trouve en grande quantité dans les crucifères (SCHOONHAVEN, 1969) ou encore celui de la mouche tsé-tsé dont l'ATP est le stimulant immédiat qui affecte l'appétit de la mouche (GALUN et MARGALIT, 1969). Ce caractère est important car il permet d'envisager l'élevage des mouches en régime contrôlé où les animaux seraient remplacés par des suspensions de trypanosomes dans l'ATP.

L'expérimentation des attractifs est beaucoup plus fine qu'avec les insecticides chimiques car elle doit se faire dans les conditions naturelles, l'action de l'attractif ne dépendant pas seulement de sa concentration ou de l'âge de l'insecte mais aussi des conditions atmosphériques et du moment de la journée(JACOBSON et BEROZA, 1963).

Les attractifs concernant les sites de ponte n'ont pas jusqu'à maintenant fait l'objet d'étude systématique ; on sait seulement que beaucoup d'espèces d'insectes, spécialement de l'ordre des diptères, déposent leurs oeufs à proximité de substances organiques (acides aminés, ammoniaque, acide gras) qui probablement servent de nourriture aux jeunes larves.

b) les répulsifs (="repellents")

Si le choix de l'aliment pour l'insecte est régi par des attractifs il est aussi gouverné par des répulsifs, surtout étudiés pour faire fuire les mites. Ces substances sont présentes dans certaines plantes qu'elles protègent des insectes.

La lactone que contient Nepeta cataria, connait une certaine utilisation locale ; elle fait fuire plus de 17 espèces d'insectes.

Un cas plus intéressant est celui d'une variété de maïs qui synthétise une substance chimique, la méthoxy-6 benzoxazolinone répulsive

pour le foreur du maïs, Ostrinia nubilalis (BECK et SMISSMAN, 1961); on a donc grand intérêt à semer cette variété si ce phytophage est présent dans la région.

c) le brouillage des communications peut être obtenu en répandant de fortes doses de phéromones qui rendent imperceptible pour le mâle le signal (odeur ou son) des femelles. Ainsi, les chances d'accouplement seront liées au pur hasard, par conséquent seront nettement diminuées, entraînant un déclin de la population.

B. Modificateurs du cycle biologique

L'endocrinologie des insectes a connu récemment des progrès remarquables : on sait maintenant que la croissance postembryonnaire des arthropodes est controlée par des hormones, telles que l'hormone de mue (BUTENANDT et KARLSON, 1954), la substance royale des abeilles (BUTLER et al; 1962), l'hormone de cerveau (KOBAYASHI et al.,1962) ; Un polypeptide à activité d'hormone de cerveau (ICHIKAWA, 1963), l'hormone juvénile (WILLIAMS, 1961) et l'hormone de diapause (HASEGAWA, 1957) ont également été isolées. Les corpora cardiaca des insectes secrètent une substance qui augmente rapidement le taux de tréhalose sanguin et déclenche la dégradation du glycogène. Cette régulation homéostatique (STEELE, 1963) se retrouve pour le métabolisme de l'eau et des sels minéraux, et le taux des métabolites en circulation.

En appliquant les hormones naturelles, ou leurs analogues synthétiques, aux insectes à certaines périodes vulnérables au cours de leur cycle de vie, on peut altérer le cours normal du développement jusqu'au point d'induire la stérilité ou la mort. Les insectes ne peuvent devenir résistants à ces substances, puisqu'elles sont des régulateurs essentiels pour les processus vitaux de l'insecte (ELLIS, 1968, 1970).

Ainsi l'homme a le moyen de manipuler la croissance, les métamorphoses, la maturation sexuelle et la reproduction de l'insecte de telle manière qu'on aboutit à une autodestruction. On a pu parler à ce propos de "3ème génération" de pesticides (WILLIAMS, 1967).

Les hormones entrant actuellement dans ce cadre de lutte biologique sont l'hormone juvénile et l'hormone de mue. Leur sécrétion est contrôlée ou modifiée par d'autres hormones produites par les cellules neurosecrétrices du cerveau.

a) L'hormone juvénile : elle a été extraite de l'abdomen de mâles adultes de Hyalophora cecropia et Samia cynthia. Secrétée par les corpora allata, elle contrôle la différenciation au cours du développement de l'insecte. Absente dans l'oeuf, elle est en relation avec la maturation sexuelle de l'adulte. Son taux est élevé durant la phase larvaire et réduit durant la métamorphose. Celle-ci peut être empêchée par l'implantation de corpora allata ou par l'injection d'extraits lipidiques de Cecropia et autres vers à soie. Le principe actif de ces extraits est l'époxy-10 éthyl-7 diméthyl-3, 11 tridécadiène-2,6, oate de méthyle, molécule dont il existe 16 configurations. De plus, on connait de nombreuses substances à propriétés d'hormone juvénile, tels des alcools isoprénoïdes comme le farnésol : triméthyl-3,7,11 dodecatriène-2,6,10-ol-1 et leurs dérivés tels que le dichloro 7,11 triméthyl 3,7,11 dodecène-2-oate de méthyle ou des alcools à chaîne

droite (décanol, dodécanol) et leurs esters méthyliques (BOWERS, 1971).

La transformation des larves en pupes sous l'effet de l'extrait injecté présente trois aspects :

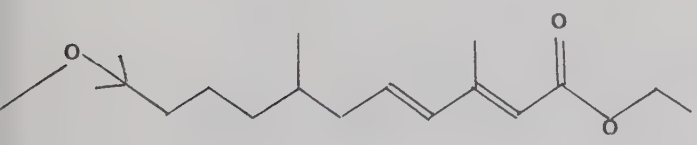
- l'extrait agit indépendamment des corpora allata de l'hôte.
- la phase de développement de l'hôte joue un grand rôle.

L'hormone juvénile doit rester présente durant toute la période de sensibilité. L'effet dépend de l'âge auquel la larve reçoit l'injection qui doit, par conséquent, être précoce.

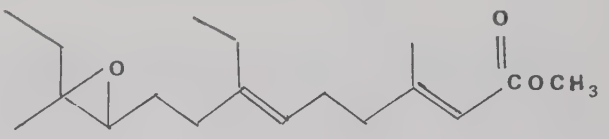
- la dose d'hormone appliquée.

L'hormone juvénile peut induire une déformation des organes génitaux, empêchant la copulation : moins de 5 g d'ester méthylique du farnésol appliqués par pupe produisent cette stérilité anatomique.

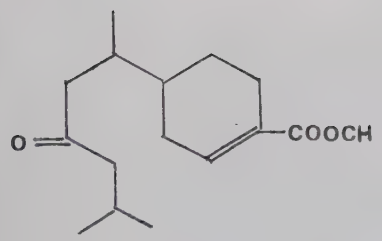
Un entomologiste tchèque, SLAMA (1966) a trouvé que le papier élaboré à partir de pâte de Abies balsamea contenait une substance terpénique; la juvabione (ester méthylique de l'acide 4(2,6 -diméthyle-4-oxo -2-hexenyle) -1-cyclohexène-1 carboxylique ) qui avait les propriétés d'une hormone juvénile, nocive seulement à l'égard de la punaise Pyrrhocoris apterus Cette découverte fortuite entraîna la synthèse puis l'extraction à partir de sources naturelles de substances analogues d'hormones, toxiques contre des espèces données d'insectes, tels l'entocon E actif contre un moustique, Aedes nigromaculis, réfractaire à de nombreux insecticides, ou des dérivés du géraniol ; électivement actifs contre les hémiptères vecteurs de la maladie de Chagas et contre le parasite du blé du Bengale.(1) et (2)



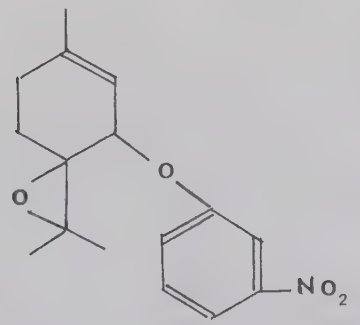

Entocon E




Hormone juvénile

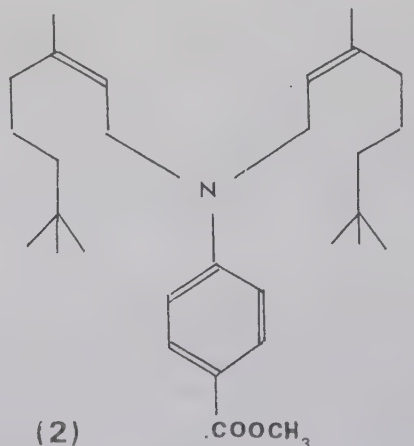



Juvabione




Dérivés du géraniol

(1)

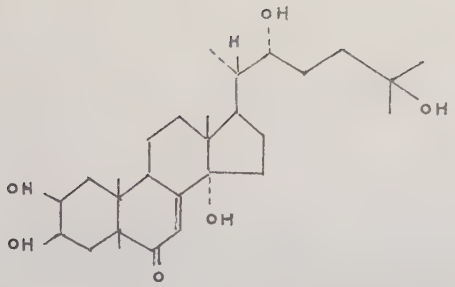



(2)

b) L'hormone de mue (ecdysone). Cristallisée en 1954 (250 mg à partir d'une tonne de pupes sèches de Bombyx), sa structure a été établie en 1965 et sa synthèse réalisée en 1966.

Les mues des larves sont mises en route par une hormone venant des cellules neurosécrétrices du cerveau, qui stimule à son tour la sécrétion d'ecdysone par les glandes prothoraciques. Au même moment les corpora allata secrètent de l'hormone juvénile qui favorise les synthèses propres aux larves. Par conséquent, les larves muent en larves. A la fin de la période larvaire, les corpora allata cessent leur secrétion et les larves répondent à l'ecdysone seule.

∝-Ecdysone




On a trouvé une vaste gamme de stéroides apparentés à l'ecdysone dans le règne végétal : Conifères (Podocarpus : HOFFMEISTER et al. 1967 ; Taxus : NAKANISHI et al. 1966), Amaranthacées (Achyranthes, Cyathula : HIKINO et al., 1972), Fougères (Pteridium : CARLISLE, 1968). Ces ecdystérols, ou phytoecdysones, dérivent du cholestérol. En application superficielle elles ont un effet léthal sur les larves de Chilo, Culex et Plutella et restent sans effet sur d'autres (Aphis, Blatella, Ephesia, Tetranychus, Unapis). Les larves de Leucania, Musca, Pieris et Prodenia sont relativement tolérantes. L'effet insecticide varie également selon la phase du développement larvaire.

Les ecdystérols contrôlent la synthèse de la dopa-décarboxylase, une des enzymes impliquées dans la production de la N-acétyl-dopamine, corps qui entraîne la sclérose et le noircissement de la cuticule des larves.

L'ecdysone induit des "puffs" sur les chromosomes des arthropodes, siège d'une synthèse accrue d'ARN. C'est à ce niveau que l'information génétique est transférée à l'ARN-messager qui l'emporte sur les ribosomes du cytoplasme pour réaliser la synthèse des protéines. A l'opposé des stéroïdes anaboliques qui exhibent une activité androgénique, l'ecdysone n'est ni androgénique ni oestrogénique. Les ecdystérols maintiennent l'activité élevée de tissus jeunes mais ne stimulent pas l'activité déclinante de tissus âgés. Leur toxicité aigue est faible : DL 50 (souris) 6,4 g/kg.(i.p.) supérieure à 9g/kg per os. L'hyperglycémie induite expérimentalement est abolie par la $\beta$-ecdysone, mais elle n'altère pas le taux de sucre sanguin chez l'animal normal.

c) L'hormone diurétique.

Les insecticides chimiques donnent lieu à une disruption de l'activité normale du système nerveux, occasionnant paralysie et modification du comportement, et une secrétion de neurohormones qui dérèglent de nombreux aspects du métabolisme. Les travaux de MADDRELL (1972) sur Rhodnius ont démontré que l'effet rapide de cette hormone était un avantage, par rapport aux hormones morphogénétiques, dans la lutte biologique. Une forte perte en eau est critique pour les insectes à cause de la concentration de l'hémolymphe et de la dessication des tissus.

Beaucoup d'insectes ont à faire face, à un moment donné de leur cycle de vie (oeuf, larve, pupe, adulte) à des conditions d'environnement adverses. Ils y répondent par une période de repos, ou diapause, déclenchée par des stimuli tels que diminution de la longueur du jour, abaissement de la température nocturne, dessication, changements dans les aliments végétaux. Durant cette diapause, la production d'hormones (h.juvénile et ecdysone) cesse On sait peu des facteurs externes qui induisent la rupture de la diapause. L'application d'hormones agirait dans ce sens : l'insecte serait forcé à devenir adulte durant les saisons défavorables à sa survie, BOWERS et BLINCKENSTAFF ont appliqué ce principe sur Hypera postica en 1966.

Les taux relatifs d'hormones juvénile et de mue varient de manière rythmique durant le développement de l'insecte. L'interaction de ces hormones est complexe. On sait cependant que si l'une ou l'autre est présente en excès au "mauvais" moment, le développement s'arrêtera ou sera anormal : la larve ne deviendra pas un adulte complet ou muera prématurément en un adulte stérile, de taille réduite.

L'exploitation de ces processus léthaux ou stérilisants pour le contrôle des insectes est basée sur l'application d'hormones à un moment auquel elles seraient normalement absentes. SCHNEIDERMAN (1971) et WILDE (1971) viennent d'exposer une stratégie à cet effet.

Aux fins de la compléter, les points suivants demandent à être éclaircis :

- trouver des composés qui, en intervenant dans la biosynthèse, empêchent les insectes de produire leur propres hormones naturelles, par exemple en empêchant l'utilisation du cholestérol (ecdysone) ou bloquant l'élaboration de l'hormone juvénile.

- trouver des substances qui empêchent les hormones d'exercer leur effet normal. Les insectes synthétiseraient alors toutes leurs hormones naturelles, mais l'action d'au moins une d'entre elles étant bloquée, certains processus essentiels pour la survie de l'insecte le seraient aussi.

- bloquer l'activité d'enzymes nécessaires au développement normal de l'insecte ; par exemple de celles qui dissolvent la peau de l'insecte après la mue et permettent une nouvelle croissance après desquamation.

- empêcher la synthèse du tréhalose sanguin, commun à tous les insectes (sauf l'abeille).

- sélectivité : les hormones de mue et juvénile sont actives sur tous les arthropodes, incluant crustacés et arachnides. Or, 1 % seulement des insectes sont nuisibles. Par conséquent, il est indispensable d'introduire des modifications chimiques dans les molécules actives de synthèse pour leur conférer une efficacité spécifique.

- activité : pour que des insecticides nouveaux soient économiquement compétitifs avec les produits utilisés actuellement, ils doivent être actifs à faible dose ; 1 µg d'hormone juvénile tue une pupe de Tenebrio, ce qui fait qu'une dose entre 8 et 80 g/ha éradiquerait un insecte donné.

- stabilité : tout pesticide doit être assez stable pour rester actif assez longtemps pour éliminer les organismes-cible au champ.On n'a encore guère de données sur la durée de vie des hormones et l'innocuité des produits de leur dégradation dans le sol et sur les végétaux.

- application : il faut résoudre le problème de la mise en contact directe de l'insecte avec l'hormone. L'hormone juvénile appliquée seule sur les larves allonge la vie du stade nuisible ce qui accroîtrait temporairement le dommage causé aux cultures. Un plan d'application de différentes hormones doit être élaboré pour chaque espèce d'insecte.

V.3.. La lutte intégrée.

Nous venons de voir les différentes méthodes de la lutte biologique. Dans l'état actuel des recherches, elles ne suffisent pas à elles seules à éliminer ou même réduire de façon appréciable les dommages causés à l'homme, à ses productions ou à ses biens par les insectes ; d'autre part on ne peut sous-estimer les services appréciables rendus en agriculture comme en hygiène publique par les insecticides chimiques.

L'auteur canadien PICKETT (1965) peut être considéré comme le promoteur de la Lutte Intégrée ; dès 1943, il proposait d'harmoniser la lutte biologique et la lutte chimique. Cette notion a été reprise par STERN et al.(1959) sous la forme de "Lutte Intégrée" ; ils firent d'éclatantes démonstrations des applications de l'écologie dans la lutte contre les insectes, en particulier les pucerons de la luzerne.

Récemment, en France, BENASSY et MILAIRE (1967) ont élargi la définition de la lutte intégrée comme la mise en oeuvre de toutes les techniques appropriées tendant à accroître la spécificité et à réduire le nombre des interventions dans le but de maintenir les dégats des ravageurs phytophages en-dessous du seuil de tolérance que peut supporter, sans dommage économique, la culture de la plante-hôte.

Autrement dit, la lutte intégrée basée sur l'utilisation rationnelle des pesticides, se propose de remplacer ceux-ci par toute autre méthode "plus naturelle" chaque fois que cela est possible techniquement et économiquement.

La lutte intégrée ne consiste pas seulement en ce remplacement, c'est d'abord une démarche intellectuelle qui repose sur des concepts écologiques et qui part du principe que l'éradication d'une seule espèce nuisible par quelque méthode que ce soit, est illusoire, sauf dans des régions isolées. Ailleurs on peut diminuer la population jusqu'à ce qu'elle soit supportable économiquement.

Depuis une vingtaine d'années, l'homme est devenu un agresseur violent contre le monde des insectes mais le plus souvent par des méthodes empiriques, sans tenir compte des interactions entre les populations et leur environnement, interractions dont les mécanismes sont accessibles à l'analyse ce qui permet de définir les principes généraux qui commandent la stratégie moderne de la lutte contre les insectes.

Dans le futur prévisible il ne fait pas de doute que les produits chimiques conventionnels resteront les principaux moyens de lutte contre les insectes mais le contrôle biologique jouera dans une ou plusieurs voies un rôle accentué et ceci d'autant plus qu'on peut le combiner avec les insecticides chimiques classiques.

Les préparations de Bacillus thuringiensis peuvent être utilisées en association avec des insecticides chimiques. Les phéromones qui permettent d'attirer sélectivement certaines espèces sont combinées avec des pièges garnis d'un insecticide chimique très puissant, à forte concentration et qui ne sera en contact qu'avec les insectes piégés.

Les moyens utilisés successivement sont différents selon les caractères de la population ; isolée ou ubiquiste, de densité forte ou faible. L'introduction d'un parasite aura plus de chance de réussir si la population du phytophage est élevée alors que pour la lutte génétique il est préférable que la population soit de faible densité.

Dans un article très récent KNIPLING (1972) donne quelques exemples de lutte intégrée contre les ravageurs les plus coûteux qui sévissent aux USA ; un exemple sera donné ci-dessous.

Le charançon du coton, Anthonomus grandis cause chaque année 200 millions de dollars de perte sans compter les 75 millions d'insecticides chimiques utilisés pour éviter des pertes plus importantes.

Le projet de contrôle élaboré par le département d'Agriculture est évalué à 2 millions de dollars par an et durera 2 ans.

L'action commence par un traitement insecticide chimique classique ou systémique pour réduire la population qui hiberne ; puis au printemps des pièges garnis de phéromones vont non seulement permettre d'attraper les insectes mais encore de déterminer les zones de concentration des survivants où portera le programme de lutte en automne. Un lâcher de mâles stériles aura lieu ensuite. On peut prévoir qu'à ce moment la population aura été réduite à un niveau si bas que les mâles se trouveront dans un rapport de 1 à 100 en lâchant 200 mâles stériles par hectare. Un lâcher ayant lieu toutes les trois semaines, durée d'une génération, la progression de la disparation des mâles normaux sera telle qu'on aboutira à l'éradication virtuelle de la population encore présente à la fin de la saison de croissance du coton.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que l'élimination complète de n'importe quelle population établie d'insectes n'est pas facilement obtenue même si les procédés de suppression sont techniquement capables de la réaliser; car il est difficile d'organiser et d'effectuer la conduite opérationnelle avec la précision requise pour le succès de l'éradication. Ainsi on ne peut prédire les chances de succès d'une telle expérimentation mais les résultats déjà obtenus sont suffisamment encourageants pour justifier ces essais pilotes. Si l'éradication du charançon du coton était éventuellement possible à un coût comparable aux pertes d'une seule année, un tel programme serait l'un des meilleurs investissements que l'industrie du coton puisse faire. Mieux encore, l'élimination de cet insecte serait un exemple majeur de contribution à la réduction de la pollution de l'environnement, provenant de l'utilisation des insecticides à large spectre.

D'autres projets concernant plus particulièrement la lutte contre le ver de la pomme, Carpocapsa pomonella, contre Heliothis zeae et Heliothus virescens, parasites respectifs du maïs et du tabac, ont aussi été élaborés.

En ce qui concerne la lutte intégrée contre les vecteurs de maladies (METCALF, 1970) les résultats sont pratiquement inexistants. Les maladies sévissent dans des zones économiquement défavorisées , et où les programmes bien coordonnés de la lutte intégrée semblent difficilement applicables sur une grande échelle dans un avenir proche.

## CONCLUSIONS

I. Le pyrèthre, d'origine végétale, très utilisé jusqu'au début du siècle a cédé sa place aux insecticides organiques de synthèse, beaucoup moins coûteux : par exemple, le kg de DDT coûte 2,80 F alors que le prix du kg de pyrèthre extrait du Chrysanthemum cinerariaefolium du Kenya est de 530 F. Les pyréthrines synthétiques récemment mises au point sont encore plus chères, donc elles restent pour le moment difficilement utilisables sur une grande échelle. Cependant, en raison du prix de revient de plus en plus élevé de tous les nouveaux insecticides de synthèse on peut prévoir que les pyréthroïdes joueront un rôle accru dans un avenir assez proche.

Parmi les organo-chlorés, les substances les plus utilisées font partie des dérivés du chlorobenzène, dont le chef de file est le DDT de DL 50 élevée et du camphène dont les composés les plus utilisés sont le dieldrine et l'aldrine de dose léthale faible, à action persistante, actifs contre de nombreux insectes.

Les insecticides organo-phosphorés contiennent dans leur molécule un ou plusieurs atomes de phosphore. Mis au point en Allemagne déjà pendant la deuxième guerre mondiale, leur essor n'est que relativement récent. Ils tendent actuellement à remplacer les organo-chlorés. On les classe en huit groupes en fonction des chaînes liées à l'atome de phosphore. Tous ont en commun la propriété d'inhiber les cholinestérases de façon irréversible si un traitement n'a pas lieu.

Les carbamates, troisième grand groupe d'insecticides organiques de synthèse sont des dérivés de l'acide carbamique qui possèdent également, grâce à l'analogie entre les groupes carbamoyl et acétyl, une action anti-cholinestérasique, mais qui dans ce cas est réversible spontanément.

On a encore mentionné deux autres groupes d'insecticides : les organo-fluorés et les organo-arsénicaux dont les études sont récentes mais très actives surtout au Japon ; on peut en espérer un développement intéressant.

II. Le deuxième chapître concerne l'action pharmacologique des insecticides chez les insectes. Les différents facteurs de la pénétration, étape préliminaire indispensable, ont été passés en revue. Une attention particulière a été accordée aux insecticides endothérapiques ou systémiques qui, répartis dans les différents organes de la plante, sont d'une efficacité certaine contre les insectes broyeurs et suceurs des végétaux.

Les données fondamentales sont encore très fragmentaires ; en effet, on n'a pas fait de recherches systématiques concernant l'action des grands groupes d'insecticides sur les insectes. Par analogie avec les vertébrés on a cependant mis en évidence que les organo-phosphorés agissaient par inhibition soit de l'acétylcholinestérase soit d'aliestérases ou d'estérases présentes chez les insectes surtout dans le cerveau. La voie

qui pourrait permettre un développement rationnel de la recherche sur les insecticides est celle de l'étude des relations entre structures moléculaires ou isoméries, et effets physiologiques. On trouvera ainsi des insecticides plus sélectifs et mieux adaptés pour lutter contre la résistance, problème très préoccupant aussi bien en santé publique qu'en agronomie.

Les résultats obtenus jusqu'ici n'ont pas encore permis d'élucider les différents mécanismes en jeu dans l'apparition du phénomène de résistance. Il est toutefois particulièrement étudié sous ses aspects génétiques chez la mouche domestique.

III. En quelques années d'utilisation des organo-chlorés tous les milieux terrestres et marins ont été contaminés. Si pour les autres groupes d'insecticides on peut, dans une certaine mesure, accélérer leur dégration ou leur disparition sous l'influence de facteurs physiques, chimiques ou biologiques déterminés, on ne peut dans le cas des organo-chlorés et surtout du DDT, agir sur les résidus qui sont très stables chimiquement.

La chromatographie en phase gazeuse a permis une meilleure connaissance des chaînes de métabolites souvent très complexes dont certains maillons restent à identifier. Ceci surtout pour les organo-chlorés, les organo-phosphorés ayant bénéficié du marquage au P 32.
Il faut noter que la dégradation des insecticides ne conduit pas obligatoirement à une détoxification et même certains métabolites ont une toxicité accrue et peuvent secondairement se combiner avec des métabolites normaux de l'organisme végétal ou animal dans lequel ils ont pénétré.

Les deux-tiers du DDT répandu sur la planète depuis 1942 persistent. La charge globale ne cesse d'augmenter, puisque l'apport annuel est supérieur au taux d'élimination par dégradation. On peut cependant noter qu'il n'y a pas d'augmentation significative du taux de DDT dans la population humaine générale depuis 1950 mais que l'on tend à une uniformisation du taux de DDT dans le tissu adipeux pour tous les individus. Chez les prédateurs de la faune sauvage en bout des chaînes alimentaires se manifeste une tendance à l'augmentation du taux de résidus dans leurs tissus et les animaux les plus éloignés des sources de contamination comme les pingouins sédentaires de Terre Adélie ne sont pas épargnés.

Une forte proportion des résidus d'insecticides dans le tissu adipeux provient chez l'homme de l'alimentation ; la viande et la graisse représentent de loin les deux sources principales de DDT.

L'évaluation des résidus dans les tissus animaux ou végétaux est possible pour tous les insecticides par chromatographie en phase gazeuse. Pour les organo-phosphorés le dosage des cholinestérases permet dans une certaine mesure d'estimer l'exposition.

IV. Le danger des intoxications par les insecticides n'est pas limité aux fabriquants et aux utilisateurs, il s'étend encore aux consommateurs.

L'étude clinique et biologique est réalisée sur des cas d'intoxication accidentelle, d'expérimentation sur volontaires humains et d'essais sur les animaux par les organo-chlorés, les organo-phosphorés et les carbamates.

Si les intoxications aigues sont cliniquement bien définies, il n'en est pas de même pour les intoxications chroniques chez lesquelles il est toujours difficile de prouver l'origine des troubles ; une aide substantielle est fournie dans ces cas par l'expérimentation chez des volontaires humains, où l'étude de la toxicité permet de révéler la relation entre l'absorption, le stockage, l'excrétion et l'effet physiologique produit par une quantité connue de toxique. Ces résultats peuvent alors servir pour quantifier l'exposition involontaire.

Les expérimentations animales relatées concernent plusieurs espèces domestiques et sauvages chez lesquelles on a trouvé des effets tératogènes de certains composés. Bien que les doses reçues par ces animaux aient été très supérieures à celles qui contaminent habituellement l'environnement, une vigilance s'impose.

Aucune preuve formelle n'a permis de rapporter à l'homme les effets tératogènes mis en évidence chez l'animal dans les conditions particulières. S'agit-il d'une insuffisance d'information ou d'une latence trop courte ?

L'action, sur les différents systèmes enzymatiques intervenant dans un certain nombre de métabolismes, ne fait aucun doute ; des perturbations surviennent déjà pour des doses faibles rencontrées dans l'environnement. Ainsi pourraient s'expliquer certaines manifestations imputées sans beaucoup de preuves jusqu'à maintenant aux organo-chlorés et au DDT en général.

Un fait certain, commun d'ailleurs à beaucoup d'autres drogues, est la stimulation des microsomes hépatiques par les insecticides organo-chlorés qui peuvent ainsi influencer le métabolisme de certains médicaments comme le phénobarbital, la phénylbutazone ou les anti-vitamines K.

Il ressort des travaux concernant l'action des organo-chlorés sur le métabolisme des hormones stéroïdes les faits suivants :

- l'o,p' -DDD, analogue du DDT, peut être utilisé comme anti-cortisolique, probablement par accélération du métabolisme.

- en ce qui concerne la testostérone, les organo-chlorés stimulent son métabolisme grâce à leur propriété d'inducteur enzymatique des microsomes hépatiques. Entre organo-phosphorés et testostérone existe une compétition pour les mêmes systèmes enzymatiques.

- l'injection de DDT chez la rate a la même action sur l'utérus que les oestrogènes ; cet effet oestrogénique ne peut se manifester qu'après conversion du DDT par les enzymes hépatiques en un métabolite actif.

Ces faits présentent un grand intérêt car, étant contrôlé par les stéroïdes, c'est surtout le métabolisme du calcium qui est touché. Cela expliquerait dans certains cas la baisse du taux de reproduction de diverses espèces d'oiseaux. Des études complémentaires sont nécessaires pour qu'une relation de cause à effet puisse être établie avec certitude et pour déterminer la signification physiologique profonde de cette action sur les stéroïdes chez l'animal et l'homme exposés aux substances insecticides, en particulier aux organo-chlorés.

V. a) Une règlementation concernant les insecticides est indispensable pour pallier au danger qu'ils présentent. Une coordination accrue entre les différents Etats serait souhaitable dans ce domaine. Mais si bien faite et complète soit-elle, cette législation, pour être efficace, doit être appliquée. Or, les vérifications sont difficiles car, en France surtout, les organismes susceptibles d'analyser les teneurs en résidus sont trop peu nombreux. Il faut donc une discipline des utilisateurs et une information complète concernant les produits qu'ils utilisent. On s'oriente en France, comme beaucoup de pays l'ont déjà fait, vers la fixation des teneurs en résidus acceptable dans les différents produits alimentaires.

Le système actuellement en vigueur présente de sérieuses lacunes: absence d'inspection et utilisation non contrôlée des insecticides à usage domestique.

Que dire des polémiques autour du DDT ? Elles ont commencé en Suède en 1969 par une campagne visant son interdiction. La France a pris des mesures visant sa suppression dans les locaux servant au logement des animaux domestiques mais aux USA, plus gros producteur de DDT du monde, la polémique durera jusqu'à la fin d'un procès où s'affrontent les grandes industries productrices et l'"EPA"(Agence de Protection de l'Environnement) qui avait annoncé la suppression du permis octroyé jusqu'ici aux pesticides contenant du DDT pour les produits vendus aux USA.

En fait, 80 % du DDT produits aux USA sont utilisés dans les pays du Tiers-Monde, pour la lutte contre les vecteurs de maladie. Dans l'état actuel des connaissances cliniques et biologiques, il est difficile d'envisager la suppression immédiate de cet insecticide bon marché et encore efficace dans les pays en voie de développement.

b) L'autre moyen pour limiter les dégâts dus aux insectes et éviter l'altération et la destruction des écosystèmes, est la lutte biologique. Malgré les modestes sommes dépensées pour la recherche en égard à celle utilisées pour la découverte de nouveaux insecticides chimiques, les résultats de la lutte biologique ne sont pas négligeables.

On a longtemps dit que la lutte biologique coûtait cher. C'est vrai en effet, si on la compare au prix de revient d'un traitement par le DDT, mais ce traitement n'est pas unique, il doit être renouvelé souvent pour être efficace. Par ailleurs, beaucoup d'espèces sont résistantes au DDT ; il faut donc utiliser d'autres produits plus onéreux pour un résultat finalement incertain.

Les quatre grands types de lutte biologique sont : l'utilisation d'animaux entomophages, les agents microbiens, la lutte génétique et les modificateurs du comportement. Cette dernière méthode est encore à ses débuts mais promise à un grand développement. De puissants trusts chimiques, aux USA, au JAPON et en SUISSE font des recherches très actives encore que peu diffusées.

L'utilisation d'entomophages a déjà donné des résultats intéressants : Coccinellidae contre Aphidae et certaines cochenilles, Hyménoptères contre le Pou de San José (Prospaltella) et la mouche de l'olive (Opius concolor). De nombreux autres essais sont en cours.

Parmi les agents microbiens, Bacillus thuringiensis expérimenté depuis 1959 et commercialisé depuis quelques années, est très actif sur les Lépidoptères et en particulier la chenille processionnaire du pin, grand ravageur de forêts alpines. Ce bacille agissant par l'intermédiaire d'un cristal protéique, est pour le moment à la charnière de la lutte biologique et chimique spécifique.

La lutte génétique vise à rendre la population moins adaptée aux conditions que l'environnement exerce sur elle, mais ses chances de réussite dépendent de la densité de la population et de son isolement.

Avec l'essor de l'écologie on s'est intéressé davantage à la biologie des insectes dans leur milieu naturel et ceci a amené à tenter de modifier le comportement de populations déterminées de parasites. Cette conception originale par rapport aux autres moyens de lutte, qu'ils soient chimiques ou biologiques, s'est traduite dans la pratique par des résultats spectaculaires.

Dans cette voie nouvelle on a à faire face à des synthèses complexes de substances organiques nouvelles.

A la lumière de l'information dont on dispose aujourd'hui il ressort clairement que seule une intégration de tous les moyens de lutte connus, chimiques et biologiques est à même d'apporter une solution au conflit permanent entre l'homme et l'insecte.

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Année 1972 N°

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claudine T O U R T E

née le 4 novembre 1940 à Paris

-=-

Liciencée ès-Sciences Naturelles
Diplômée d'Etudes Supérieures en Ecologie
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1972.

-=-

# INSECTICIDES ET ENVIRONNEMENT : RESIDUS ET TOXICITE DANS LES ÉCOSYSTEMES. SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVE D ' AVENIR DE LA LUTTE CONTRE LES INSECTES, AGENTS ET VECTEURS DE MALADIES.

DOYEN

H. JEROME

Président : Monsieur le Professeur J. LAPIERRE

# BIBLIOGRAPHIE

## a) Travaux cités :


ABBOTT D.C., CRISP S., TARRANT K.R. et TATTON J.O.G. Pesticide residues in the total diet in England and Wales, 1966-1967. (3ème partie). Pestic. Science , 1 :10-13, 1970.

ABBOTT D.C. , HOLMES D.C. , et TATTON J.O.G. Pesticide residues in the total diet in England and Wales, 1966-1967. (2ème partie). J. Sci. Food Agric., 20 : 245-249, 1969.

ADAMS T.S. , HOLMAN G.M. et NELSON D.R. Amines that induce monocottic behavior in the house fly, Musca domestica. Chemosphere, 1 : 39 - 42 , 1972.

ALEXANDER M. Dégradation microbienne et effets biologiques des pesticides dans le sol. UNESCO, Biologie des sols, recherches sur les ressources naturelles, 9 :215-248, 1969.

ANDERSON J.M. et PETERSON M.R. DDT : sublethal effects on brook trout nervous system. Science, 164 : 440-441, 1969.

ANGUS T.A. A bacterial toxin paralyzing silkworm larvae. Nature , 173 : 545, 1954.

ANGUS T.A. Extraction, purification and properties of Bacillus sotto toxin. Can. J.Microbiol., 2 : 416-426, 1956.

ASPEREN K. van. Mode d'action des insecticides phosphorés. Entomologia experimentalis et applicata, 130, 1958.

BAJAN C. et BILEWICZ-PAWIŃSKA T. The role of Beauveria bassiana (Bab.) Vuill. in reduction of Lygus rugulipennis Popp. Ekol. polska, 19 (2) : 35-46, 1971.

BAKER R.C. et STREET J.C. Influence of diet protein quality on induction of hepatic microsomal enzymes. Americ. Soc. Anim. Science, 21 : 237-242, 1970.

BALACHOWSKY A.S. La lutte contre les Insectes . Principes, méthodes, applications. Payot, édit., Paris, 1951. 380 p.

BALL W.L., SINCLAIR J.W., CREVIER M. et KAY K. Modification of parathion's toxicity for rats by pretreatment with chlorinated hydrocarbon insecticides. Can. J. Biochem. Physiol., 32 : 440-445, 1954.

BARJAC H. de. et BONNEFOI A. A classification of strains of Bacillus thuringiensis with a key to their differentiation. J. Invert. Pathol., 11 : 335-347, 1968 a.

BARJAC H. de., BURGERJON A. et BONNEFOI A. Detoxification of the crystal toxin of Bacillus thuringiensis by formalin. J. Invert. Pathol., 12(3) : 465-467, 1968 b.

BARKER R.J. Notes on some ecological effects of DDT sprayed on elms. J. Wildlife Mgt. , 22 : 269-274, 1958.

BAUMHOVER A.H. , GRAHAM A.J. , BITTER B.A., HOPKINS D.E., NEW W.D., DUDLEY F.H. et BUSHLAND R.C. Screw-worm control through release of sterilized flies. J. econ. Entomol., 48 : 462-466, 1955.

BEAT V.B. Human toxicosis resulting from pesticide use. J. Americ. Vet. Med. Ass., 157 (11) : 1835-1840 , 1970.

BECK S.D. et SMISSMAN E.E. The european corn borer, Pyrausta nubilalis, and its principal host plant. IX) Biological activity of chemical analogs of corn resistance factor A(6-methoxybenzoxazolinone). Ann. Entomol. Soc. Amer., 54 : 53-61, 1961.

BEIRNE B.P. The meaning and definition of "biological control". Entomophaga, 8(4) : 237-244, 1963.

BENASSY C. et MILAIRE H. Lutte biologique contre le Pou de San José. DGRST-INRA, 5p., 1967.

BEROZA N. et BOWMAN M.C. Chromatographic determination of trace amounts of pesticide residues. Proc. Univ. Missouri, 3 d. conf. "Trace substances in environmental Health" : 330-351, 1969.

BIERL B.A. , BEROZA M. et COLLIER C.W. Potent sex attractant of the gypsy moth : its isolation, identification and synthesis. Science, 170 : 87-89, 1970.

BIROS F.J. Analysis of p,p'-DDT and p,p'-DDE pesticide residues by nuclear magnetic resonance spectroscopy. J. Ass. Off. Anal. Chem., 53 (4) : 733-736,1970.

BONNEFOI A. et BARJAC H. de. Classification des souches du groupe Bacillus thuringiensis par la détermination de l'antigène flagellaire. Entomophaga, 8 : 223-229, 1963.

BORKOVEČ A.B. Sexual sterilization of insects by chemicals. Science, 137 : 1034-1037, 1962.

BORKOVEČ A.B. , FYE R.L. et LaBRECQUE G.C. Aziridinyl chemosterilisants for house flies. USDA, Agr. Res. Serv., 33-129 : 1-60, 1968.

BOWERS W.S. Chemistry and biological activity of morphogenetic agents. Bull. Soc. Entomol., Suisse, 44 (1-2) : 115-130, 1971.

BOWERS W.S. et BLINCKENSTAFF C.C. Hormonal termination of diapause in the alfalfa weevil (Hypera postica). Science, 154 : 1673,1966.

BOYD E.M. et BOULANGER M.A. Insecticide toxicology. Augmented susceptibility to carbaryl toxicity in albino rats fed purified casein diets. J. Agric. Food Chem. 16 : 834-838, 1968.

BROWN A.W.A. Insecticide resistance : genetic implications and applications. World Rev. Pest Control, 6 : 104-114, 1967.

BROWN A.W.A. Insecticide resistance comes of age. Bull.entom. Soc. Amer. 14 : 3-9, 1968.

BUCHER G.E. Artificial culture of Clostridium brevifaciens n.sp. and C. malacosomae n.sp. , the causes of brachyosis of tent caterpillars. Can. J. Microbiol., 7 : 641, 1961.

BUCHER G.E. et CHENG H.H. Comparison of Bacillus thuringiensis preparations with carbaryl for hornworm (Phlegethronthius quinquemaculatus, Lepidopt., Sphingidae) control on tobacco. Can. Entomol. , 103 (1) : 142-144, 1971.

BUCKNER C.H. The role of vertebrate predators in the biological control of forest insects. Ann.Rev.Entomol., 11 : 449-470, 1966.

BULL D.L. et LINDQUIST D.A. Metabolism of 3-hydroxy-N,N-dimethyl crotonamide dimethyl phosphate by cotton plants, insects and rats. J. Agr. Food Chem. , 12 : 310-317, 1964.

BURGES H.D. et HUSSEY N.W., édit. Microbial control of insects and mites. Acad. Press, N.Y. , 1971, 862p.

BURKE J.A. Development of the Food and Drug Administration's method of analysis for multiple residues of organochlorine pesticides in foods and feeds. Res. Review, 34 : 59-90, 1971.

BURLINGTON H., et LINDEMAN V.F. Effect of DDT on testes and secondary sex characters of white Leghorn cockerels. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. , 74 : 48-51, 1950.

BUSCARLET L.A. Lutte autocide par radiostérilisation des mâles. CEA -R. 3980, 29 p., 1970.

BUSHLAND R.C. et HOPKINS D.E. Experiments with screw-worm flies sterilized by X-rays. J. econ. Entomol., 44 : 725-731, 1951.

BUSHLAND R.C. et HOPKINS D.E. Sterilization of screw-worm flies with X-rays and gamma rays. J. econ. Entomol., 46 : 648-656, 1953.

BUSVINE J.R. La résistance aux insecticides en 1970. SPAN, 13 (3) : 146-149; 1970.

BUTENANDT A. et KARLSON P. Ueber die Isolierung eines Metamorphose-Hormons der Insekten in kristallisierter Form. Z. Naturforsch., 96 b : 389, 1954.

BUTLER C.G. ; CALLOW R.K. et JOHNSTON N.C. The isolation and synthesis of queen substance, 9-oxodec-trans-2- enoic acid, a honey pheromone. Proc. Roy. Soc. Lond., 155 B : 417-432, 1962.

CAMPBELL J.E. , RICHARDSON L.A. et SCHAEFER M.A. Insecticide residues in the human diet. Arch. Environm. Health, 10 : 831-836, 1965.

CAMPION D.C. The sterilization of lepidopterous pests by radiation and chemosterilants. PANS, 13(4 A) : 392-405, 1967.

CANLORBE P. , VASSAL J. et JOB J. Ann. de Pédiatrie 47 (10) : 603-616, 1971.

CARLISLE D.B. et ELLIS P.E. Bracken and locust ecdysones : their effect on molting in the desert locust. Science , 159 : 1472 - 1474 , 1968.

CANTWELL G.E., KNOX D.A., LEHNERT T. et MICHAEL A.S. Mortality of the Honey Bee, Apis mellifera, in colonies treated with certain biological insecticides. J. Invert. Pathol., 8 : 228-233 , 1966.

CARLSON D.A. , MAYER M.S., SILHACEK D.L. , JAMES J.D. , BEROZA M. et BIERL B.A. Sex attractant pheromon of the house fly : isolation, identification and synthesis. Science, 174 : 76- 78 , 1971.

CASIDA J.E. Radiotracer approaches to carbamate insecticide toxicology. In : radiation and radioisotopes applied to insects of agricultural importance. IAEA, Vienne : 223-239, 1963.

CASIDA J.E. et LYKKEN L. Metabolism of organic pesticide chemicals in higher plants. Ann. Rev. Plant Physiol., 20: 607-636 , 1969.

CASTERLINE J.L.Jr. et WILLIAMS C.H. The effect of pesticide administration upon esterase activities in serum and tissues of rats fed variable casein diets. Toxicol. appl. Pharmacol. , 14 : 226 - 275 ; 1969.

CATROUX G. Mise au point d'une préparation entomopathogène à base de blastospores de Beauveria tenella pour la lutte microbiologique contre le ver blanc (Melolontha melolontha). Ann Zool. Ecol. anim. , 2 (2) : 281-294, 1970.

CELICE J. FOURNEL J. Emploi d'un réactivateur dans les intoxications expérimentales par les insecticides organo-phosphorés. Arch. Mal. Prof. 22 (3) : 101-119 ; 1961.

CHAPMAN H.M. et NORRIS J.R. Four new bacteriophages of Bacillus thuringiensis J. appl. Bact., 29 (3) : 529-535, 1966.

CHENOWETH M.B. Monofluoracetic acid and related compounds. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 97 : 383-424, 1949.

CLARK D.E. , WRIGHT F.C. , RADELEFF R.D. , DANZ J.W. et LEHMANN R.P. Influence of coumaphos contaminants, vitamine A, and phenothiazine lead arsenate on certain enzymes and vitamins of cattle treated with coumaphos. Am. J. Vet. Res. , 28 (122) : 89 - 95 , 1967.

CLAUSEN C.P. Entomophagous insects. Hafner Publ., N.Y. , 688 p. , 1962.

COLLOQUE de MONTPELLIER, 29 septembre - 2 octobre 1969 : Lutte biologique contre les arthropodes hématophages. Pathologie des vecteurs. Annales de parasitol. humaine et comparée 46 (3bis), Fasc. suppl. 290 p., 1971.

COLVIN H.J. et PHILLIPS A.T. Inhibition of electron transport enzymes and cholinesterases by Endrin. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 3 (2) : 106-115, 1968.

CONNEY A.H. , WELCH R.M. , KUNTZMAN R. et BURNS J.J. Effects of pesticides on drug and steroid metabolism. Clin. Pharmacol. and Therap., 8 (1) : 2 - 10, 1967.

CORLETT G.R. Investigations of the effects of Bacillus thuringiensis Berliner on mammals. Univ. of Ottawa public. , Jan. 1961. A canadian wildlife service res.project, 5 p.

COSTILOW R.N. , SYLVESTER C.J. et PEPPER R.E. Production and stabilization of cells of Bacillus popilliae and Bacillus lentimorbus. Appl. Microbiol. , 14 : 161 , 1966.

CRANMER M. Determination of p-nitrophenol in human urine. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 5 (4) : 329-332, 1970.

CROFT B.A. et BARNES M.M. Comparative studies on four strains of Typhlodromus occidentalis. III)Evaluation of releases of insecticide resistant strains into an apple orchard ecosystem. J. econ. Entomol. , 64 (4) : 845-850 , 1971.

CUETO C. et BROWN J.H.U. Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components. Endocrinology, 164 (3): 144,1968.

CURLEY A. et GARRETTSON L.K. Acute chlordane poisoning. Arch. Environmental Health, 18 : 211-215, 1969.

DALE W.E. , GAINES T.B. , HAYES W.J.Jr. et PEARCE G.W. Poisoning by DDT : Relation between clinical signs and concentration in rat brain. Science, 142 : 1474-1476 , 1963.

DANOPOULOS E. , MELISSINOS K. et KATSAS G. Serious poisoning by Hexachlorocyclohexane. Arch. Industr. Hyg. , 8 : 582, 1953.

DAVIDSON K.L. Growth, hemoglobin, body composition and vitamin A of sheep fed dieldrin. J. Anim. Sci., 31 (3) : 567-575 , 1970.

DELANOUE P. Conséquences de la compétition entre les Chalcidiens indigènes et un Braconide importé (Opius concolor Szepl.) dans les essais de limitation des populations de Dacus oleae Gmel. dans les Alpes - Maritimes. Rev. Path.vég. Entom. agr., Fr. 43 (3) : 145-151 , 1964.

DEROBERT L., HADENGUE H., FOURNIER P.E. , GERVAIS P. et LEBRETON L. Des problèmes médicaux et sociaux des insecticides. Acta. XXX^e. Congrès Internat.de Médecine Légale et Sociale de langue française ; Coïmbra, 1968.

DUCOFF H.S. Dose fractionation and the sterilization of radiosensitive male confused flour beetles (Tribolium confusum). J. econ. Entomol. , 64 (2) : 541- 543 , 1971.

DURHAM W.F. , ARMSTRONG J.F. et QUINBY G.E. DDA excretion levels : studies in persons with different degrees of exposure to DDT. Arch. environm. Health, 11 : 76-79, 1965.

DUTKY S.R. The milky disease. In : Insect Pathology : E.A. STEINHAUS , édit. Ac. Press, N.Y. , 1963.

DUVAL C.T. Some introductory aspects of the chemical relationships and nomenclature of synthetic organic insecticides. PANS, 16 : 11 - 35, 1.mars 1970.

EDSON E.F. No-effect levels of three organophosphates in the rat, pig and man. Food Cosmet. Toxicol., 2 : 311-316 , 1964.

EDSON E.F. , JONES K.H. et WATSON W.A. Safety of dimethoate insecticide. Brit. Med. J. , 2 Dec. : 544 , 1967.

EDSON E.F. , SANDERSON D.M. et NOAKES D.N. Acute toxicity data for pesticides. World Rev. Pest Control, 1 : 26, 1962.

EDWARDS G.A. , WEIANT E.A. , SLOCOMBE A.G. et ROEDER K.D. The action of ryanodine on the contractile process in striated muscle. Science, 108 : 330-332 , 1948.

ELLIS P.E. Can insect hormones and their mimics be used to control pests ? PANS , 14 (3) : 329-342 , 1968.

ELLIS P.E. Is there new hope for hormone mimics as pesticides ? PANS, 16 (3) : 434-446, 1970.

EPSTEIN S.S. , ANDREA J., CLAPP P. et MACKINTOSH D. Enhancement by piperonyl butoxide of acute toxicity due to freons, benzo(a) pyrene, and griseofulvin in infant mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. , 11 (3): 442-448, 1967.

EVLAKHOVA A.A. Perspectives d'utilisation des champignons entomophytes dans la lutte biologique contre les insectes déprédateurs. Mikol. Fitopatol. SSSR, 5 (2) : 105-114 , 1971.

FAO/IAEA. Sterile-male technique for control of fruit flies. C.R. , 175 p., Vienne, Sept. 1969, paru 1970.

FAST P.G. et ANGUS T.A. Effects of parasporal inclusions of Bacillus thuringiensis var. sotto Ishiwata on the permeability of the gut wall of Bombyx mori (Linnaeus) larvae. J. Invert. Pathol. 7 : 29, 1945.

FAUST R. In vitro chemical reaction of the δ - endotoxin produced by Bacillus thuringiensis var. dendrolimus with other proteins. J. Invert. Pathol. , 11 : 465 , 1968.

FEIDING J. Possible reversal of resistance . Bull. OMS, Genève, 29 : 51-62 , 1963.

FISEROVA-BERGEROVA Vera, RADOMSKI J.L. , DAVIES J.E. et DAVIS J.H. Levels of chlorinated hydrocarbon pesticides in human tissues J. Industr. Med. Surg. , 36 : 65-70, 1967.

FISH S.A. Organophosphorous cholinesterase inhibitions and fetal development. Amer. J. Obst. Gynecol. , 96 : 1148 - 1154 , 1966.

FISHER A.L., KEASLING H.H. et SCHUELER F.W. Estrogenic action of some DDT analogues. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 81 : 439-441 , 1952.

FISHER R. et ROSNER L. Toxicology of the microbial insecticide, Thuricide* J. Agric. Food Chem. , 7 : 686-688 , 1959.

FREDRIKSSON T; et BIGELOW J. K. Tissue distribution of $^{32}$P-labeled parathion. Arch. Environm. Health, 2 : 663 - 667 , 1961.

FUKAMI J., YAMAMOTO I. et CASIDA J.E. Metabolism of Rotenone in vitro by tissue homogenates from mammals and insects. Science, 155 : 713- 716, 1967.

FYTIZAS R. Influence de trois solvants sur la toxicité cutanée aigüe et subaigüe du diméthyl-2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP). Ann. Inst. Phytopath. Benaki, NS. 9 (3) : 245-258, 1970.

GALUN R. et MARGALIT J. Adenin nucleotides as feeding stimulants of the Tsetse fly Glossina austeni Newst. Nature, 222 : 583-584, 1969.

GERTLER S.I. , STEINER L.F. , MITCHELL W.C. et BARTHEL W.F. Esters of 6-methyl-3-cyclohexene-1-carboxylic acid as attractants for the mediterranean fruit fly. J. Agr. Food Chem. , 6 : 592-594 , 1958.

GERVAIS P. Intoxications aigües par les organo-chlorés et par les organophosphorés. Gaz. Méd. Fr. , 76 (18) : 3825-3841 , 1969.

GHAZAL A. , KORANSKY W. , PORTIG J., VOHLAND H.W. et KLEMPAU I. Beschleunigun von Entgiftungsreaktionen durch verschiedene Insektizide. Path.u. Pharmakol., 249 : 1-10, 1964.

GOLDSMITH E.D. et FRANK I. Sterility in the female fruit-fly, Drosophila melanogaster, produced by the feeding of a folic-acid antagonist. Amer. J. Physiol. , 171 : 726- 727 , 1952.

GREEN N. et BEROZA M. Adv Pest Control Reseach. 3 : 129, 1960.

GRUNER L. Les chimiostérilisants des insectes. Rev. Zool.agric. et appl., 65 : 1-40 , 1966.

HAGEN K.S. Biology and ecology of predaceous Coccinellidae. Ann. Rev. Entomol., 7 : 289-326, 1962.

HAMMES C. Multiplication et introduction d'un virus d'Oryctes rhinoceros à l'île Wallis. C.R.Acad.Sci. Fr. , 273 (12) : 1048 , 1971.

HAMON J. Rapport final de la IX ème Conférence Technique de l'OCCGE (Organisation de coordination et de coopération des grandes endémies), 1 (1) : 282-283, 1969.

HANNAY C.L. et FITZ-JAMES P.C. The protein crystals of Bacillus thuringiensis Berliner. Can. J. Microbiol. , 1 : 694-710, 1955.

HARRIES J.M. , JONES C.M. et TATTON J. O'G. Pesticide residues in the total diet in England and Wales, 1966-1967. I) Organisation of the total diet study. J. Sci. Food Agric., 20 : 242-245 , 1969.

HART L.G. et FOUTS J.R. Further studies on the stimulation of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes by DDT and its analogs. Arch.Exper.Path.u.Pharmakol., 249 : 485-500, 1965.

HASEGAWA K. The diapause hormone of the silkworm Bombyx mori. Nature, 179 : 1300, 1957.

HASHIMOTO Y., MAKITA T., MIYATA H., NOGUCHI T. et OHTA G. Acute and subchronic toxicity of a new fluorine pesticide, N-methyl-N- (1-naphtyl) fluoroacetamide (MNFA). Toxicol.Appl; Pharmacol ; 12 : 536-547,1968.

HAYES W. J. Jr., DURHAM W. F. et CUETO C. The effect f known repeated oral doses of chlorophenothane (DDT) in man. J. Amer.Med.Ass., 162 : 890-897, 1956.

HEIMPEL A.M. Pathogenicity of Bacillus cereus Frankland and Frankland and Bacillus thuringiensis Berliner varieties for several species of sawfly larvae. J.Insect Pathol., 3 : 271, 1961.

HEIMPEL A.M. et ANGUS T.A. Diseases caused by certain sporeforming bacteria. In : Insect Pathology ; édit.E.A.STEINHAUS.Ac. Press, N.Y.,1963

HENDERSON G.L. et CROSBY D.G. The photodecomposition of cyclodiene insecticides.Amer.chem.Soc., 2d.Western Reg.Meeting, San Francisco, 16 Oct.,1966.

HEWLETT P.S. Joint action in insecticides. Adv.Pest Control Res., 3 : 27-74, 1960.

HICKEY J.J., KEITH J.A. et COON F.B. An exploration of pesticides in a Lake Michigan ecosystem.In : Pesticides in the environment and their effect on Wildlife.Monks Wood Expt.Sta., England, 1-14 July 1965.Edit .N.W.MOORE. J.appl.Ecol., 3 (suppl.) : 141-154, 1966

HIKINO H. et TAKEMOTO T. Arthropod moulting hormones from plants. Achyrantes and Cyathula. Naturwissensch., 59 (3) :91-98, 1972.

HODEK I. Coccinellids and the modern pest management .Bioscience, 20 (9) : 543-552, 1970.

HOFFMEISTER H., HENRICK G., STAAL G.B. et BURG W.J. Van der. Ueber das Vorkommen von Ecdysteron in Eiben. Naturwissensch., 54 : 471, 1967.

HOOGENDAM I., VERSTEEG J. P. J. et DE VLIEGER M. Electroencephalograms in insecticide toxicity. Arch. Environm.Health ; 4 : 86-94, 1962

HO THIAN HUA et NG KWANG YEW. Bacillus thuringiensis Berliner for the control of diamond-back moth (Plutella maculipennis) in West Malaysia. Malay.Agric.J., 47 (3) : 313-322, 1970.

HOWELL D.E. A case of DDT storage in human fat:.Proc.Oklahoma Acad. Sci., 29 : 31, 1948.

HOWLETT F.M. Bull.Entomol.Res., 6 : 297, 1915.

HUNTER C.G., ROBINSON J. et RICHARDSON A. Chlorinated insecticides content of human body fat in Southern England. Brit.Med. J., 1 : 221, 1963

HURPIN B. Les ennemis naturels des larves de Scarabéides et leur possibilité d'utilisation en lutte biologique. Conf.Palais de la Découverte, Paris, 8 Avr., 1961, A-277 : 45-79

HURPIN B. Recherches épizootiologiques sur la maladie laiteuse à Bacillus popilliae "melolontha". Ann.Epiphyties, 18 : 127-173, 1967.

HURPIN B. Principes de la lutte microbiologique en agriculture. Ann. Parasitol.Hum.Comp., 46 (3 bis) : 243-276, 1971.

I.A.E.A., Nations Unies.Sterility principle for insect control or eradication .Proc.Symp.,Athènes, Grèce, 1971, 542 p.

ICHIKAWA M. et ISHIZAKI H. Protein nature of the brain hormone of insects. Nature, 198 : 308, 1963

IKEDA M., SEZESNY B. et BARNES M. Enhanced metabolism and decreased toxicity of Warfarin* in rats pretreated with phenobarbital, DDT or chlordane. Fed.Proc., 25 : 417, 1966.

I.N.R.A., Min.Agric.La lutte biologique en forêt. Coll., Pont à Mousson. Ann.Zool.et Ecol.Anim., HS-3, 1971, 212 p.

ISHIHARA R. et SOHI S.S. Infection of ovarian tissue culture of Bombyx mori by Nosema bombycis spores. J.Invertebr.Pathol., 8 : 538-540,1967.

JACOBSON M.et BEROZA M. Chemical insect attractants. Science, 140 : 1367-1373, 1963.

JACOBSON M. et BEROZA M. Insect attractants. Scientif.Amer., 211 (2) : 20-27, 1964.

JACOBSON M., BEROZA M. et JONES W.A. Isolation, identification and synthesis of the sex attractant of gypsy moth. Science, 132 : 1011-1012, 1960.

JACOBSON M.,REDFERN R.E., JONES W .A. et ALDRIDGE M.H. Sex pheromones of the southern armyworm moth : isolation, identification and synthesis. Science, 170 : 542-544, 1970.

JAMES D. et DAVIS K.B..The effect of sublethal amounts of DDT on the discrimination ability of the bobwhite, Colinus virginianus (L.). Amer.Soc.Zool.meeting Aug. 1965, Urbana. Amer. Zoologist, 5 (2) : 229, 1965.

JEFFERIES D.J. Induction of apparent hyperthyroidism in birds fed DDT. Nature, 222 : 578-579, 1969.

JENNINGS R.W., JUE D.L. et SUGGS J.E. Automatisation of pesticide residue analysis. Chromatogr., 3 : 353-355, 1970.

JENSEN J.A., CUETO C., DALE W.E., ROTHE C.F., PEARCE G.W. et MATTSON A.M. DDT metabolites in feces and bile of rats. J. Agr.Food chem., 5 : 919-925,1957

JEPSON W.J. The development of biological control of insect pests, with special reference to some recent experiments. Rev.Agric., Ile Maurice, 84 : 188-192, 1935.

JOHNSON H.W. Use of organisms to control insect pests. J. Environm. Quality, 1 (1), 1972.

JONES K.H. , SANDERSON D.M. et NOAKES D.N. Acute toxicity data for pesticides. World Rev. Pest Control, 7 : 135, 1968.

KAZANTZIS G., Mc LAUGHLIN A.I.G. et PRIOR P.F. Poisoning in industrial workers by the insecticide aldrin. Brit. J. Industr. Med., 21 : 46-51 , 1964.

KENAGA E.E. Commercial and experimental organic insecticides (1966 revision). Bull. Entomol. Soc. Amer., 12 : 161-216, 1966.

KILGORE W.W. Chemosterilisants. In : Pest Control (W.W. KILGORE et R.L. DOUTT, édit.) Acad. Press, N.Y. , 5,477 p.,1967.

KLOTZSCHE S. Zur toxikologischen Prüfung neuer insektizider Phosphorsäureester. Int. Archiv. Gewerbepathol. Gew. hyg., 21 (1) : 92-106, 1964.

KNIPLING E.F. Sterile male method of population control. Science, 130 : 902-904, 1959.

KNIPLING E.F. Use of insects for their own destruction. J. econom. Entomol., 53 (3) : 415-420, 1960.

KNIPLING E.F. The use and limitation of isotopes and radiation sterility in meeting Insect problems. Int.J. Appl. Radiations and Isotopes, 13 : 417-426, 1962.

KNIPLING E.F. Use of organisms to control insect pests. J.Environm. Quality. 1 (1) : 34-40 , 1972.

KOBAYASHI M. , KIRIMURA J. et SAITO M. Crystallization of the brain hormone of an insect. Nature , 195 : 575 , 1962.

KOCH R.B. Inhibition of animal tissue AT pase activities by chlorinated hydrocarbon pesticides. Chem. Biol. Interactions, 1 : 199-209, 1969 a.

KOCH R.B. Chlorinated hydrocarbon insecticides : Inhibition of rabbit brain AT pase activities. J. Neurochem., 16 : 269-271, 1969 b.

KRASSILICHIK I.M. La production industrielle des parasites végétaux pour la destruction des insectes nuisibles. Bull. Sci., Fr., 19 : 461-472, 1888.

KRIEG A. Untersuchungen zur Wirbeltier-Pathogenität und zum serologischen Nachweis der Rickettsia melolonthae im Arthropode-Wirt. Naturwissensch., 42 : 609-610, 1955.

KUHR R.J. et CASIDA J.E. Persistent glycosides of metabolites of methylcarbamate insecticide chemicals formed by hydroxylation in bean plants. J. Agr. Food. Chem. 15 : 814-824, 1967.

KUNTZMAN R., JACOBSON M., SCHNEIDMAN K. et CONNEY A.H. Similarities between oxidative drug-metabolizing enzymes and steroïd hydroxylases in liver microsomes. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 146 : 280-285, 1964.

KWALICK D.S. Physicians' pesticide primer. J. Med. Soc.New-Jersey, 68 (5) : 375-377, 1971.

LaBRECQUE G.C. Studies with three alkylating agents as house-fly sterilisants. J. econom. Entomol., 54 : 684-689 , 1961.

LaBRECQUE G.C., ADCOCK P.H. et SMITH C.H. Test with compounds affecting house-fly metabolism. J. econom. Entomol., 53 : 802-805, 1960.

LaBRECQUE G.C. , MEIFERT D.W. et SMITH C.N. Mating competitiveness of chemo - sterilized and normal male house-flies . Science , 136 : 388-389, 1962 a.

LaBRECQUE G.C. , SMITH C.N. et MEIFERT D.W. A field experiment in the control of house-flies with chemosterilisants baits. J. econom. Entomol. , 55 : 449-451, 1962 b.

LaBRECQUE G.C. et SMITH C.N. Principles of insect chemosterilisants. Appleton, Century, Crofts : N. Y. , 1966.

LaCHANCE L.E. The induction of dominant lethal mutations in insect by ionizing radiation and chemicals-as related to sterile male technique of insect control. In : Genetics of insect vectors of disease. (Chap. 21) Edit. J.W.WRIGHT et R. PAL ; Elsevier, Amsterdam , 1967.

LADD T.L. et McCABE P.J. Persistence of spores of Bacillus popilliae , the causal organism of Type A milky disease of Japanese Beetle larvae. J. econom. Entomol. , 60 : 493, 1967.

LAIRD M. et COLLESS D.H. A field experiment with a fungal pathogen of mosquitoes in the Tokelau Islands. Proc 11.th Intern. Congr. Entomol. , 1960 Vienne ; 2 : 867, 1962.

LAVEN H. Génétique formelle, lutte génétique et structures des populations de moustiques. Une expérience de lutte génétique contre Culex pipiens fatigans. Ann. Parasitol. Hum. et Comp. 46 (3bis) : 103-148, 1971.

LAWS E.R. , CURLEY A. et BIROS F.J. Men with intensive occupational exposure to DDT. Arch. Environm. Health, 15 : 766-775 , 1967.

LEBRUN A. et CERF C. Note préliminaire sur la toxicité pour l'homme d'un insecticide organo-phosphoré (Dipterex). Bull. OMS, 22 : 579-582 , 1960.

LECOMTE J. et MARTOURET D. Non-toxicité pour les abeilles des traitements à base de Bacillus thuringiensis souche Anduze. Ann. Abeille , 2 : 171-175, 1959.

LE MOAN G. L'Hôpital à Paris, 10 : 71, 1969.

LEVIN W., WELCH R.M. et CONNEY A.H. Effect of phenobarbital and other drugs on the metabolism and uterotropic action of estradiol - 17β and estrone. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 159 : 362-371, 1968 a.

LEVIN W. , WELCH R.M. et CONNEY A.H. Inhibitory effect of phenobarbital or chlordane pretreatment on the androgen-induced increase in seminal vesicle weight in the rat. Steroids , 13 : 155-161, 1969.

LHOSTE J. , BALLOY L. et RAUCH F. La protection des blés contre Sitophilus granarius L. Congr. Intern. Antiparas., Milan, 22 : 1-6, Oct. 1969.

LHOSTE J., MARTEL. J. et RAUCH F. A new insecticide : 5-benzyl-3-furylmethyl D-trans ethanochrysanthemate. Proc. 5th. Brit. Insectic. Fungic. Conf. : 554-557 , 1969.

LHOSTE J., MARTEL J. et RAUCH F. Activité insecticide du d-cis chrysanthémate de benzyl-5 furylméthyle-3. Med. Fak. Landbouw. Wetensch., Gent, 36 (3-4) : 978-983, 1971.

LHOSTE J. et RAUCH F. Propriétés du d-trans éthanochrysanthémate de 3-hydroxyméthyl 5-benzyl furane. C.R. Acad. Sci., Fr. 268 : 3218-3220, 1969.

LINDQUIST A.W. New ways to control insects. Pest Control, 29 : 9-20, 1961.

LYKKEN L. et CASIDA J.E. Metabolism of organic insecticide chemicals. Can. Med. Ass. J., 100 : 145-154 , 1969.

McCARTHY R.T. , HAUFLER M. et McBETH C.A. Toxicologic effects of a phosphorothioïc acid insecticide in sheep. J. Amer. Vet. Med. Ass., 152 (3) : 279-281, 1968.

McCAULL J. Conférence sur les aspects écologiques du développement international. Nature et Ressources, UNESCO , 5(2) : 4-13, juin 1969.

Mc CONNEL E. et RICHARDS A.G. The production by Bacillus thuringiensis Berliner of a heat-stable substance toxic for insects. Can. J. Microbiol. , 5 : 161-168, 1959.

MADDRELL S.H.P. et REYNOLDS S.E. Release of hormones in insects after poisoning with insecticides. Nature, 236 : 404-406 , 1972.

MADELIN M.F. Fungal parasites of insects. Ann. Rev. Entomol. , 11 : 423-448, 1966.

MAES R. et HEYNDRICKX A. Distribution of organic chlorinated insecticides in human tissues. Med. Landbouwhogeschool, Gent, 31 : 1021-1025 , 1966.

MARTOURET D. State of our knowledge on the toxic activity of Bacillus thuringiensis on vertebrates. Phytiatr. Phytopharm., 16 (2) : 75-82, 1967.

MARTOURET D. et ANGLADE P. Bacillus thuringiensis dans la lutte contre la Pyrale du maïs, Ostrinia nubilalis Hubn. (Lépidopt. Pyralides). Ann. Zool. Ecol. Anim. , 3 (1) : 57-68 , 1971.

MARTOURET D. et EUVERTE G. The effect of Bacillus thuringiensis Berliner preparations on the honey bee under conditions of forced feeding. J. Insect. Pathol. , 6 : 198-203 ; 1964.

MARTOURET. D. , LHOSTE J. et ROCHE A. Action sur le mésentéron de Pieris brassicae L. de la toxine de l'inclusion parasporale de Bacillus thuringiensis Berliner. Entomophaga, 10 : 349-365 , 1965.

MENZIE C.M. Metabolism of pesticides : Special Scientific Report of the Bureau of Sport Fisheries and Wildlife, 127 , Washington, Juillet 1969.

METCALF R.L. Role of pesticides in the integrated control of disease vectors. Amer. Zoologist, 10 : 583-593 , 1970.

MICHEL H.O. Electrometric method for determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. J. Lab. and Clin. Med., 34 : 1564-1568 , 1949.

MILAIRE H. Utilisation de Prospaltella perniciosi dans la lutte contre le Pou de San José en vergers. Rapp. final, action concertée : Lutte biologique.DGRST, contrat 66.00161, 1970.

MILLER E.J. Intern. Pest Control, 9 (1) : 21 , 1967.

MITCHELL L.C. The effect of ultraviolet light (2.537 Å) on 141 pesticide chemicals by paper chromatography. J. Assoc. Offic. Agr. Chem. 44 : 643-712, 1961.

MITLIN N., BUTT B.A. et SHORTINO T.J. Effect of mitotic poison on house-fly oviposition. Physiol. Zool., 30 : 133-136, 1957.

MOELLER H.C. et RIDER J.A. Studies on the anticholinesterase effect of parathion and methylparathion in humans. Fed. Proc. , 20 : 434, 1961.

MOELLER H.C. et RIDER J.A. Further studies on the toxicity of systox and methylparathion. Fed. Proc, 22 : 189, 1963.

MOELLHOFF E. Metaboliten insektizider Phosphorsäureester und ihre analytische Erfassung in Lebensmitteln. Pflanzenschutz-Nachrichten, Bayer, 21 (4) : 401-425, 1968.

MOREAU C. , BOURON H., KERN L., FABRE Ph. et PELISSIER P. La règlementation française des pesticides agricoles. Min. Agric. Fr. ; La défense des végétaux, 139 ( suppl.) : 251 p. , 1969.

MOUCHET J. et RAGEAU J. La stérilisation sexuelle et l'autodestruction de l'espèce dans la lutte contre les insectes. Maroc médical, 457 : 474-487 ; 1963.

MUELLER P., édit. DDT, the insecticide dichlorodiphenyltrichloroethane and its significance. Birkhaeuser, Bâle, 1959, 570 p.

MURPHY S.D. et DU BOIS K.P. Influence of steroïd hormones on oxidation of organic thiophosphates. Fed. Proc., Fedn. Amer. Soc. Exptl. Biol. 16 : 324, 1957.

MUSPRATT J. Destruction of the larvae of Anopheles Gambiae Giles by a Coelomomyces fungus. Bull. OMS, Genève, 29 : 81-86, 1963.

NAKANISHI K., KOREEDA M., SASAKI S., CHANG M.L. et HUSU H.V. Insect hormones. The structure of ponasterone A, an insect moulting hormone from the leaves of Podocarpus nakaii. Chem. Commun. 24 : 915-917 , 1966.

NARAHASHI T. Nature of the negative after-potential increased by the insecticide allethrin in cockroach giant axons. J. Cell. Comp. Physiol., 59 : 67-76 , 1962.

NEGHERBON W.O. Handbook of toxicology, 3, Insecticides. W.B.Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1959.

NELSON A.A. et WOODARD G. Adrenal cortical and liver damage produced in dogs by feeding DDD. Fed. Proc. , 7 : 277, 1948.

NEUMEYER J., GIBBONS D. et TRASK H. Pesticides. Chem. Week : 1-68 , Avril 1969.

NORRIS J.R. Sporeformers as Insecticides. J. Appl. Bact. , 33 : 192-206, 1970.

O'BRIEN R.D. Toxic phosphorous esters : chemistry, metabolism and biological effects. Acad. Press, N.Y. , 1960.

O'BRIEN R.D. Insecticides, action and metabolism. Acad. Press. N.Y., 332 p. 1967.

O.M.S. , Nations Unies. Occupational health problems in agriculture. Techn. Rept., 246 : 61 p., Genève 1962.

O.M.S. , Nations Unies. Evaluation de la toxicité des résidus de pesticides dans les denrées alimentaires. Rapp. réunion conjointe du Com. FAO des produits antiparasitaires en Agriculture et du Com. O.M.S. d'experts des résidus de pesticides. Genève , 30 sept. -7 oct. 1963. F.A.O. Rapp. réunion PL/1963/13, O.M.S. , Food Add. 23 , 1964 a. Rapport techn., 502, OMS.

O.M.S. , Nations Unies. Génétique des vecteurs et résistance aux insecticides. Rapport Techn. , 268 : 44 p. , 1964 b.

O.M.S. , Nations Unies. Safe use of pesticides in Public Health. Rapp. Techn., 356 : 65 p., 1967 a.

O.M.S. , Nations Unies. Endrin food poisoning. Bull. O.M.S., 37 (4) : 499 - 512, Genève, 1967 b.

O.M.S. , Nations Unies. Control of pesticides..A survey of existing legislation. Internat. Digest of health legisl., 20 (4) : 579-726, 1969.

ORTELEE M.F. Arch. of industr. health, 18 : 433 - 440, 1958.

PALMER J.S. Toxicologic effects of a phosphorothioïc acid insecticide in cattle. J. Amer. Vet. Med. Assn., 152 (3) : 282 - 284, 1968

PANIS A. et BRUN J; Essais de lutte biologique contre trois espèces de Pseudococcidae en serres de plantes vertes. Rev. Zool. agr. Pathol. vég., Fr., 70 (2) : 42 -47, 1971.

PARKER F. D., LAWSON F.R. et PINNEL R.E. Suppression of Pieris rapae using a new control system : mass releases of both the pest and its parasites. J. Econom. Entomol., 64 (3) : 721 - 735, 1971.

PATEL N.G. et CUTKOMP L.K. The toxicity of enzyme fractions of Bacillus larvae. J. Econom. Entomol., 54 : 773, 1961.

PETERS R. A. Lethal synthesis and carbon-fluorine compounds. In : Biochemical lesions and lethal synthesis, : 88 - 130, Pergamon Press, London, 1963.

PHILLIPS W.E. DDT and the metabolism of vitamin A and carotene in the rat. Can. J. Biochem. Physiol., 41 : 1793, 1963.

PICKETT A.D. et Mc PHEE A.W. Twenty years' experience with integrated control programmes in Nova Scotia apple and pear orchards. Proc. XII th. Intern. Congr. Entomol., London : 597, 1965.

PINNOCK D.E. et MILSTEAD J.E. Control of the California oakworm (Phryganidia californica) with Bacillus thuringiensis preparations. J. Econom. Entomol., 64 (2) :510 - 513, 1971.

POINAR G.O. Les nématodes parasites d'Oryctes rhinoceros. Oléagineux, Fr., 26 (7) : 465, 1971.

POLAND A., SMITH D., KUNTZMAN R., JACOBSON M. et CONNEY A.H. Effect of intensive occupational exposure to DDT on phenylbutazone and cortisol metabolism in human subjects. Clin. Pharmacol. Therap., 11 (5) : 724-732,1970.

PSCHORN-WALCHER H. et ZINNERT K.D. Investigations on the ecology and natural control of the larch sawfly (Pristiphora erichsonii Htg., Hym. Tenthredinae) in Central Europe. II) Natural enemies : their biology and ecology and their role as mortality factors in P.e. Techn. Bull. Commonw. Inst. Biol. Control, G.B., 14 : 1-50, 1971.

PSCHORN-WALCHER H. et ZWOELFER H. Konkurrenzerscheinungen in Parasitenkomplexen als Problem der biologischen Schädlingsbekämpfung. Anz. Schädlingskde., 5 : 71-76, 1968.

QUINBY G.E., ARMSTRONG J.F. et DURHAM W.F. DDT in human milk. Nature, 207 : 726 - 728, 1965 a.

QUINBY G.E., HAYES W.J., ARMSTRONG J.F. et DURHAM W.F. DDT storage in the U.S. Population. J. Amer.Med. Assn., 191 (3) : 175 - 179, 1965 b.

RAMADE F. L'action anticholinestérasique de quelques insecticides organophosphorés sur le système nerveux central de Musca domestica. Ann. Soc. Entomol., Fr., 1 : 549 - 566, 1965.

RAMAKRISHNAN N. Observations on the toxicity of Bacillus thuringiensis for the silkworm, Bombyx mori. J. Invertebr. Pathol., 10 : 449-450, 1968.

RATCLIFFE D.A. Decrease in eggshell weight in certain birds of prey. Nature, 215 : 208-210, 1967.

REVZIN A.M. Effects of Endrin on telencephalic function in the pigeon. Toxicol. and Appl. Pharmacol., 9 : 75 - 83, 1966.

RHODE R.H., SIMON J., PERDOMO A., GUTIÉRREZ J., DOWLING Jr. C.F. et LINDQUIST D.A. Application of the sterile-insect-release technique in Mediterranean fruit fly suppression. J.Econom. Entomol., 64 (3) : 708-713, 1971.

RIDER J.A., MOELLER H.C., SWADER J. et DEVEREAUX R.G. A study of the anticholinesterase properties of EPN and malathion in human volunteers. Clin. Res., 7 : 81, 1959.

RIDER J.A., MOELLER H.C. , SWADER J. et WEILERSTEIN R.W. The effect of parathion on human red blood cell and plasma cholinesterase. Sect. 2. , AMA, Arch.Ind.Health, 18 : 442-445, 1958.

RIDGEWAY R.L. et CATE J.R. Contrôle des parasites du coton par une guêpe, Campoletis peridistinctus. Pesticides, 1 (9) : 55 , 1968.

ROBURN J. Effect of sunlight and ultraviolet radiation on chlorinated pesticide residues. Chem. Industr. : 1555-1556 , 1963.

ROELOFS W.L. et CARDE R.T. Hydrocarbon sex pheromone in tiger moth (Arctiidae) Science, 171 : 684-686 , 1971.

ROELOFS W.L. et COMEAU A. Sex pheromone specificity : taxonomic and evolutionary aspects in Lepidoptera. Science, 165 : 398-399, 1969.

ROGER J.C. , CHAMBERS H. et CASIDA J.E. Nicotinic acid analogs : effects on response of chick embryos and hens to organo-phosphate toxicants. Science , 144 : 539-540, 1964.

SARLES M.P. et VANDERGRIFT W.B. Chronic oral toxicity and related studies on animals with the insecticide and pyrethrum synergist, piperonyl butoxide. Amer. J. Trop. Med., 1 : 862-883 , 1952.

SAVEL J. Adaptation et résistance des parasites et des prédateurs à l'arme chimique. Produits Pharm., 13 (9) : 437-448 , 1958.

SCHAERFFENBERG B. Beauveria bassiana (Vuill.) Link als Parasit des Kartoffelkaefers (Leptinotarsa decemlineata Say). Anz. Schädlingskde. , 30 : 69-74 , 1958.

SCHNEIDERMAN H.A. The strategy of controlling insect pests with growth regulators. Bull. Soc. Entomol. Suisse , 44 (1-2) : 141 -149, 1971.

SCHOONHOVEN L.M. Amino-acid receptor in larvae of Pieris brassicae (Lepidoptera). Nature, 221 : 1268, 1969.

SCHWARTZ P.H. et TOWNSHEND B.G. Effects of milky disease on hemolymph coagulation and on number of hemocytes in infected larvae of the Japanese Beetle. J. Invertebr. Pathol., 12 : 288 , 1968.

SEBESTA K. , HORSKA K. et VANKOVA J. Isolation and properties of the insecticide exotoxin of Bacillus thuringiensis var. gelechiae. Colln. Czech. Chem. Commun., 34 : 891, 1969.

SELBY L.A. , NEWELL K.W. , HAUSER G.A. et JUNKER G. Comparison of chlorinated hydrocarbon pesticides in maternal blood and placenta tissues. Environm. Res. , 2 : 247-255 , 1969.

SILVERSTEIN R.M. , BROWNLEE R.G. , BELLAS T.E., WOOD D.L. et BROWNE L.E. Brevicomin : principal sex attractant in the frass of the female western Pine beetle. Science, 159 : 889-891, 1968.

SIMSON R.E. , SIMPSON G.R. et PENNEY D.J. Poisoning with monocrotophos, an organo-phosphorous pesticide. Med. J. Austral., 2 : 1013-1016, 1969.

SLADEN W.J.L. , MENZIE C.M. et REICHEL W.L. DDT residues in Adelie penguins and a crabeater seal from Antarctica : ecological implications. Nature, 210 : 670-673 , 1966.

SMIRNOFF W.A. Adaptation de Thelohania pristiphora Smir. (Protozoaires) chez Arge pectoralis (Leach) (Tenthrède du bouleau) et sa dissémination dans les populations de cet insecte. Ann. Soc. Entomol. Québec, 16 (2) : 86-88, 1971.

SOKOLOV N.P. Certain results of 30 years of acclimatization of Gambusia ; further plans. Med. Parazit. Moskva, 27 , 211-214 , 1958.

SOMERVILLE H.J. , TANADA et OMI E.M. Lethal effect of purified spore and crystalline endotoxin preparations of Bacillus thuriengiensis on several lepidopterous Insects. J. Invertebr. Pathol. , 16 : 241-248 , 1970.

SOTO A.R. et DEICHMANN W.B. Major metabolism and acute toxicity of aldrin, dieldrin and endrin. Environm. Res. , 1 (4) : 307-322, 1967.

SOWELL W.L. , LAWRENCE C.H. et COLEMAN R.L. Endrin : a review. J. Oklahoma St. Med. Assn. : 163 - 170 , 1968.

STEINHAUS E.A. Microbial control, the emergence of an idea. A brief history of insect pathology through the 19.th century. Hilgardia, 26 : 107-159, 1956.

STEELE J.E. The site of action of insect hyperglycemic hormone. Gen. Comp. Endocrinol. 3 : 46-52 , 1963.

STERN V.M. , SMITH R.F., VAN DEN BOSCH R. et HAGEN K.S. The integration of chemical and biological control of the spotted alfalfa aphid. The integrated control concept. Hilgardia, 29 (2) : 81-101 , 1959.

STERNBURG J. et KEARNS C.W. Degradation of DDT by resistant and susceptible strains of house flies. Ann. Entomol. Soc. Amer. , 43 : 444-458, 1950.

STREET J.C. et CHADWICK R.W. Stimulation of dieldrin metabolism by DDT. Toxicol. Appl. Pharmacol., 11 : 68-71, 1967.

SURANY P. Hyperactive toxigenesis by sporeless vicariants of Bacillus thuringiensis. Internat. Pest Control, G.B. , 12 (6) : 25-27, 1970.

SWEETMAN H.L. The principles of Biological Control. W.C. Brown, Debuque, Iowa, 560 p. , 1958.

SZAKVARY A. Les résidus des produits dits phytosanitaires sur les fruits et légumes. Trav. du Centre de Rech. Foch, 187 p. , 1965.

TINSLEY I.J. DDT effect on rats raised on alpha-protein rations : growth and storage of liver vitamin A. J. Nutr. , 98 : 319 , 1969.

TREON J.F. , CLEVELAND F.P. et CAPPEL J. Toxicity of endrin for laboratory animals. J. Agr. Food Chem. 3 : 842, 1955.

TRUHAUT R. Aperçus sur les risques de nocivité pouvant résulter de la présence de pesticides dans les aliments. Ann. Hyg. Langue Fr., 2 (5) : 15 - 75, 1966.

TSUKAMOTO M. Methods for the linkage-group determination of insecticide-resistance factors in the house fly. Botyu-KagaKu, 29 : 51-59, 1964.

TURNBULL A.L. et CHANT D.A. The practice and theory of biological control of insects in Canada. Can. J. Zool., 39 : 697-753, 1961.

UDALL S. Testimony before United States Senate Subcommittee on reorganization and international organizations coordination of activities relating to use of pesticides, 1 : 71-72, Mai 1963.

UPSHALL D.G., ROGER J.C. et CASIDA J.E. Biochemical studies on the teratogenic action of Bidrin and other neuroactive agents in developing hen eggs. Biochem. Pharmac., 17 : 1529-1542, 1968.

VARLEY G.C. The biological control of agricultural pests. The J. of the Roy. Soc. of Arts, 107 : 475-490, 1959.

VASILJEVIČ L. L'utilisation des virus entomopathogènes en agriculture. Zašt. Bilja, Jugosl., 21 : 110-111, 285-300, 1970.

WAGONER D.E., Linkage group-karyotype correlation in the house fly determined by cytological analysis of X-ray induced translocations. Genetics, 57 (3) : 729-739, 1967.

WAGONER D.E., JOHNSON O.A. et NICKEL C.A. Fertility reduced in a caged native house fly strain by the introduction of strains bearing heterozygous chromosomal translocations. Nature, 234 : 473-475, 1971.

WARREN M.C., CONRAD J.P., BOCIAN J.J. et HAYES M. J. Amer. Med. Assoc., 184 : 266 - 268,1963.

WATSON M., BENSON W.W. et GABICA J. Serum organochlorine pesticide levels in people in southern Idaho. Pestic. Monit. J., 4 (2) : 47-50, 1970.

WATT K.E.F. Community stability and the strategy of biological control. Canad. Entomol., 97 (8) : 887-895, 1965.

WEISER J. et VEBER J. Die Mikrosporidie Thelohania hyphantriae im weissen Bärenspinner und anderen Mitgliedern einer Biocoenose. Z. angew. Entomol., 40 : 55-70, 1956.

WELCH H.E. A review of recent work on nematodes associated with insects, with regard to their utilization as biological control agents. Proc., X·th. Internat. Congr. Entomol., 4 : 863-868, 1958.

WELCH R.M. et HARRISON Y. Reduced drug toxicity following insecticide treatment. The Pharmacol., 8 : 217, 1966.

WELCH R.M., LEVIN W. et CONNEY A.H. Insecticide inhibition and stimulation of steroïd hydroxylases in rat liver. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 155 (1) : 167-173, 1967.

WELCH R.M., LEVIN W. et CONNEY A.H. Estrogenic action of DDT and its analogs. Toxicol. and Appl. Pharmacol., 14 : 358-367, 1969.

WEST I. Lindane and hematologic reactions. Arch. Environm. Health, 15 : 97-101, 1967.

WHITTEN M.J. Insect control by genetic manipulation of natural populations. Science, 171 : 682-684, 1971.

WILDE J. de .The present status of hormonal insect control. Conf. Intern.: nouv. tend. protect. plantes, Paris, 1970. Organ. europ. méditerr. protect .Plantes : 17-23, 1971.

WILLIAMS C.M. Present status of the juvenile hormone. Science, 133 : 1370, 1961.

WILLIAMS C.M. Third generation pesticides. Scientific Amer., 217 : 13-17, 1967.

WILSON E.O. Pheromones. Scientific Amer., 208 (5) : 100-114, 1963.

WILSON W.T. Bacillus thuringiensis safe to use on flowering plants. The Ohio Pest. Inst., Pest News Quart., 15 (3) ; Sept. 1962.

WOLFE H.R., DURHAM W.F. et ARMSTRONG J.F. Urinary excretion of insecticide metabolites. Arch. Environm. Health, 21 : 711-716, 1970.

WOODWELL G.M., CRAIG P.P. et JOHNSON H.A. DDT in the biosphere. Where does it go ? Science, 174 : 1101-1107, 1971.

WURSTER C.F. Jr. et WINGATE D.B. DDT residues and declining reproduction in the Bermuda petrel. Science, 159 : 979-981, 1968.

YEAGER J.F. et MUNSON S.C. Physiological evidence of a site of action of DDT in an insect. Science, 102 : 305, 1945.

YODER P.E. et NELSON E.L. Bacteriophage for Bacillus thuringiensis Berliner and Bacillus anthracis Cohn. J .Insect Pathol., 2 : 198, 1960.

YORK G.T. Field test with fungus Beauveria sp. for control of the European corn borer. Iowa State Coll. J. Sci., 33 : 123-129, 1958.

YOUNGER R.L. et RADELEFF R.D. The toxicologic and pathologic effects of three insect chemosterilisants in sheep. Ann. N.Y. Acad. Sci., 111 (2) : 715-728, 1964.

b) Ouvrages de référence :

BEROZA M., édit. Chemicals controlling insect behavior. Acad. Press, N.Y., 182 p., 1970.

BURGES H.D. et HUSSEY N.W., édit. Microbial control of insects and mites. Acad. Press, N.Y., 862 p., 1971.

CHICHESTER C.O., édit. Research in pesticides. Acad. Press, N.Y., 380 p., 1965.

HEATH D.F. Organophosphorous poisons : anticholinesterases and related compounds. Pergamon Press, N.Y., 403 p., 1961.

KILGORE W.W. et DOUTT R.L. , édit. Pest control. Acad. Press, N.Y., 477 p., 1967.

KRAYBILL H.F., édit. Biological effects of pesticides in mammalian system. N.Y. Acad. Sci., 160 : 422 p., 1969.

LHOSTE J. La lutte chimique contre les insectes. Rullière-Libeccio, édit. Avignon : 400 p. , 1972.

MATSUMURA F., BOUSH M. G. et MISATO T., édit. Environmental toxicology of pesticides. Acad. Press, N.Y., : 622 p., 1972.

MELNIKOV N.N. Chemistry of pesticides. Springer, édit., N.Y. : 490 p., 1971.

MENN J.J. et BEROZA M., édit. Insect juvenile hormones : chemistry and action. Acad. Press, N.Y. : 352 p., 1972.

MUIRHEAD-THOMSPSON R.C. Ecology of insect vector populations. Acad. Press, N.Y. : 174 p. , 1968.

O'BRIEN R.D. et YAMAMOTO I., édit. Biochemical toxicology of insecticides. Acad. Press, N.Y. : 218 p., 1970.

RABB R.L., GUTHRIE F.E., édit. Concepts of pest management. Proceed. Conf. Raleigh, N.C., North Carolina State Univ. 1970.

ROSEN A.A., KRAYBILL H.F., édit. Organic pesticides in the environment. Adv. in Chem., Amer. Chem. Soc. 60, 309 p., 1966.

RUDD R.L. Pesticides and the living landscape. Univ. of Wisconsin Press, Madison, 1964.

SCHRADER G. Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäure-Ester. Chemie Verl., Weinheim, 444 p., 1963.

WEGLER R. Chemie der Pflanzenschutz-und Schädlingsbekämpfungsmittel ; Vol.1. Springer Verl., Berlin, 1970.

WOOD D.L., SILVERSTEIN R.M., NAKAJIMA M., édit. Control of insect behaviour by natural products. Seminar on new biochemical approach to pest control, Honolulu, Hawaï, 1968. Acad. Press N.Y., 345 p., 1972.